Année scolaire
1940-1941

THÈSE

N° 1

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(Diplôme d'État)

PAR

Roger CAMBAR

1°. — **Thèse :** CONTRIBUTION A L'ÉTUDE TOXICOLOGIQUE DU MERCURE. RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'INTOXICATION PAR LE CYANURE DE MERCURE ET LA DIBROMO-OXY-MERCURI-FLUORESCÉINE DISODIQUE.

2°. — QUESTION PROPOSÉE PAR LA FACULTÉ.

Soutenue le 20 Novembre 1940 devant la Commission d'examen

MM. LABAT, professeur .... *Président*
FEYTAUD, professeur . } *Juges*
VITTE, professeur ..... }

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1940

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536523_0073

Année scolaire
1940-1941

THÈSE

N° 1

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(Diplôme d'État)

PAR

Roger CAMBAR

1°. — Thèse : CONTRIBUTION A L'ÉTUDE TOXICOLOGIQUE DU MERCURE. RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'INTOXICATION PAR LE CYANURE DE MERCURE ET LA DIBROMO-OXY-MERCURI-FLUORESCÉINE DISODIQUE.

2°. — QUESTION PROPOSÉE PAR LA FACULTÉ.

Soutenue le 20 Novembre 1940 devant la Commission d'examen

MM. LABAT, professeur .... *Président*
FEYTAUD, professeur. } *Juges*
VITTE, professeur ..... }

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC. — **ASSESSEUR** : M. LABAT
DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. MOURE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CHAVANNAZ, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOUIN, DUPOUY, A. MANDOUL.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	MAURIAC / DUPÉRIÉ
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT
Clinique chirurgicale	PAPIN
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DAMADE
Anatomie	VILLEMIN
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL
Hygiène	LEURET
Médecine légale et déontologie	LANDE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	RÉCHOU
Chimie	CHELLE
Botanique et matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Zoologie et parasitologie	N...

	MM.
Médecine expérimentale	AUBERTIN
Physiologie	FABRE
Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ROCHER
Clinique médicale des maladies des enfants	CRUCHET
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF
Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	N...
Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY
Clinique des maladies nerveuses et mentales	ABADIE
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	CREYX
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ

MM. LACOSTE (Histologie), PERY (Obstétrique), PERRENS (Maladies mentales), R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles), JEANNENEY, CHARRIER (Chirurgie générale)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Anatomie	DUFOUR
Physiologie	FRANCK
Médecine générale	PIECHAUD / DELMAS-MARSALET / DE GRAILLY / FONTAN / BROUSTET / DERVILLEE / SARIC / DUBARRY
Chirurgie générale	LOUBAT / MASSÉ

	MM.
Chirurgie générale	DARGET / MAGENDIE / POUYANNE
Obstétrique	RIVIÈRE / MAHON
Ophtalmologie	BEAUVIEUX
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA
Physique médicale	AURIAC
Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	CASTAGNOU
Histoire naturelle pharmaceutique	GIRARD
Pharmacie	MESNARD / GRANGER
Histoire naturelle médicale et parasitologie.	R. MANDOUL

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	JEANNENEY
Accouchements	RIVIERE
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET
Puériculture	FAUGÈRE
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS
Médecine légale	DERVILLÉE
Urologie	DARGET
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI

	MM.
Ophtalmologie	CABANNES (en congé)
Physique médicale et pharmaceutique	AURIAC
Anatomie	J. BEAUVIEUX
Chimie minérale	CASTAGNOU
Botanique	GIRARD
Pharmacie galénique	MESNARD
Bactériologie	MOUREAU
Physiologie	PETITEAU

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes : N...

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA MÈRE

A MON PÈRE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DES SCIENCES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. AVEL

PROFESSEUR D'ANATOMIE COMPARÉE ET EMBRYOGÉNIE
A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE BORDEAUX

OFFICIER D'ACADÉMIE

A vous qui m'avez guidé dans mes premières recherches, et m'avez aimablement prodigué des conseils sûrs et éclairés, j'adresse mes respectueux sentiments de sincère reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. FEYTAUD

PROFESSEUR DE ZOOLOGIE ET PHYSIOLOGIE ANIMALE
A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE BORDEAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

CHER MAÎTRE,

J'ai contracté envers vous une très grosse dette de reconnaissance dont je ne pourrai jamais m'acquitter.

Aujourd'hui, vous voulez bien me donner une nouvelle preuve de votre constante bienveillance, en acceptant de siéger à mon Jury de Thèse.

Puisse ce modeste travail, en vous apportant ma respectueuse et profonde gratitude, ne pas décevoir la confiance que vous m'avez accordée.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LACOSTE

DOCTEUR ÈS SCIENCES

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Qui nous donna l'appui de ses précieux conseils avec sa coutumière affabilité.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. VITTE

PROFESSEUR DE PHARMACIE

PHARMACIEN DES HÔPITAUX

OFFICIER D'ACADÉMIE

Que nous remercions de l'intérêt qu'il nous a toujours témoigné et de l'honneur qu'il nous fait en siégeant à notre Jury de Thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR WANGERMEZ

PROFESSEUR DE PHYSIQUE MÉDICALE ET PHARMACEUTIQUE

RADIOLOGISTE DES HÔPITAUX

SOUS-DIRECTEUR

DU CENTRE RÉGIONAL DE LUTTE CONTRE LE CANCER

DE BORDEAUX ET DU SUD-OUEST

OFFICIER D'ACADÉMIE

Que nous remercions sincèrement de l'aimable accueil qu'il a toujours bien voulu nous réserver,

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LABAT

PROFESSEUR DE TOXICOLOGIE ET HYGIÈNE APPLIQUÉE

PHARMACIEN-CHEF DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

CHER MAÎTRE,

Vers vous qui m'avez suggéré ce travail, et m'avez guidé dans mes recherches, vont mes remerciements sincères et respectueux.

La sûreté et la précision de vos conseils n'ont d'égales que la constante amabilité avec laquelle ils me furent donnés.

Que ces quelques mots, trop brefs à mon gré, vous apportent le témoignage de ma déférente et profonde gratitude.

AVANT-PROPOS

Après plus de deux ans de travail, nous quittons le Laboratoire de Toxicologie pour nous consacrer entièrement à de nouvelles recherches au Laboratoire de Zoologie et Physiologie animale de la Faculté des Sciences.

Quel que soit l'attrait des travaux prochains, toute séparation se teinte de mélancolie, tout départ se voile de quelque tristesse.

A nouveau, nous exprimons à M. le Professeur Labat notre sincère gratitude pour l'accueil qu'il nous a toujours réservé dans son laboratoire, et pour la bonté active et discrète dont il nous a toujours entouré. La présence d'un tel Maître, et aussi l'amabilité du personnel du laboratoire, savent faire régner dans ce dernier une atmosphère de confiante sympathie, que seuls, ceux qui ont eu le privilège d'y travailler, peuvent pleinement apprécier.

Au cours de l'exposé de ce travail, nous accomplirons un agréable devoir en remerciant nos maîtres, amis, camarades et tous ceux qui, à quelque titre que ce soit, ont aidé et facilité nos recherches.

Dès à présent, qu'ils veuillent bien trouver à cette place, avec nos remerciements et notre reconnaissance, nos sentiments respectueux, notre sincère amitié et notre cordiale sympathie.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE TOXICOLOGIQUE DU MERCURE

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'INTOXICATION PAR LE CYANURE DE MERCURE ET LE MERCUROCHROME

INTRODUCTION

Si de nos jours l'utilisation ingénieuse des découvertes les plus variées, comme les plus précieuses, améliore souvent nos conditions d'existence et prolonge parfois la durée de notre vie, elle permet également de nous ravir celle-ci avec une rapide facilité.

Revanche pourrait-on dire, en tout cas lourd tribut qu'imposent maintes fois à l'homme les multiples forces asservies par son patient génie. Ainsi, tel l'apprenti sorcier, se trouve-t-il impuissant à maîtriser les éléments subitement révoltés ou qu'il a, par accident ou négligence, libérés de son emprise. A vrai dire, il use trop souvent lui-même de leur action néfaste ou destructrice contre son semblable. Car de tout temps l'homme s'est préoccupé de tuer. Les époques ont vu varier les moyens, le but est malheureusement resté le même.

Avec les immenses et bienfaisants progrès de la chimie sont apparus de nombreux empoisonnements criminels. Les langues d'Esope n'étaient-elles pas ce qu'il y avait de mieux ou de pire, suivant l'usage qui en était fait ?

La longue préméditation, l'exécution patiente et hypocrite de semblables forfaits les rendent particulièrement odieux. L'histoire en rapporte des exemples tristement

célèbres, et notre époque ne les voit encore que trop souvent et aussi trop longuement à l'honneur dans nos chroniques judiciaires.

Bien que les effets toxiques du mercure et de ses principaux sels minéraux soient connus depuis fort longtemps, les empoisonnements criminels ne sont pas très fréquents. Des statistiques nous indiquent, en effet, que sur mille sept cent quarante-huit empoisonnements signalés entre 1835 et 1880, treize seulement d'entre eux sont imputables au mercure. De 1880 à 1920, alors que le chiffre total régressait à mille trente-trois, les empoisonnements mercuriels étaient, pendant cette même période, au nombre de trente-six. Singulière recrudescence qui montre, ainsi que nous en avons été le témoin, que certains sels de mercure sont par leur toxicité mais également par leur diffusion, une arme ou un danger redoutables aux mains de criminels. Nombreux aussi sont les accidents par méprise, par usage thérapeutique ou par suicide.

Chimistes et toxicologues se sont appliqués depuis longtemps à la mise au point de méthodes sensibles permettant de caractériser et de doser le mercure dans les diverses matières qu'ils pouvaient avoir à examiner. La littérature scientifique nous en propose un nombre imposant.

Mais il est surprenant de constater que dans de nombreuses techniques, on s'ingénie à doser de faibles quantités de mercure sans, auparavant, s'être assuré de sa présence.

Si cette façon de faire est compréhensible quand on examine les organes d'animaux auxquels on a administré du mercure, elle ne se comprend plus quand il s'agit d'une expertise toxicologique où il serait illogique d'essayer de doser un élément qu'on n'aurait pas identifié auparavant. Ne semble-t-il pas beaucoup plus rationnel de caractériser le métal avant d'effectuer son dosage ? Outre un gain de temps appréciable dans le cas d'essai négatif, on ne s'expose pas à doser hypothétiquement un élément absent.

La technique de caractérisation préalable doit être

rapide, spécifique, sensible. La sensibilité qui lui est demandée ne peut être obtenue qu'après destruction des matières organiques à examiner, quelle que soit leur nature, et minéralisation du toxique. Par suite de la localisation et de l'élimination du mercure sous forme de complexes organiques au sein desquels le métal reste partiellement dissimulé et insensible à ses réactifs usuels, la caractérisation et à plus forte raison le dosage, effectués sans destruction de la matière organique, exposent à l'obtention de résultats négatifs malgré la présence d'assez fortes doses de métal.

Destruction des matières organiques à analyser, caractérisation et dosage du mercure, tels sont les points principaux de la technique toxicologique qui, par leur importance, méritent que l'on consacre à chacun l'autonomie d'un chapitre.

Pour chacune de ces phases fondamentales, nous ferons l'étude critique de toutes les méthodes que nous avons rencontrées dans nos recherches bibliographiques, sans nous dissimuler que cette énumération est fatalement incomplète et souvent fastidieuse. Nous pensons cependant être ainsi utile, en évitant aux travailleurs d'entreprendre des recherches longues et de s'engager dans des chemins déjà battus.

Les résultats d'expériences personnelles au cours desquelles fut mise au point la technique que nous proposons seront ensuite indiqués, ainsi que les raisons de notre choix.

Nous donnerons enfin un résumé pratique de la méthode totale.

Mais il ne suffit pas de prétendre, il faut prouver. Il était nécessaire d'appliquer à des cas expérimentaux, provoqués ou non, la technique intégrale proposée et d'en examiner les résultats. Tel est le but de la seconde partie de notre travail.

Par injection de composés de mercure, nous avons déter-

miné chez l'animal des intoxications variées : aiguës, sub-aiguës ou chroniques. Nous avons étudié l'élimination du toxique, et sa localisation après la mort ou le sacrifice du sujet en expérience. Par la même occasion nous avons précisé divers points de biologie sur certaines modifications subies par l'organisme au cours d'intoxication mercurielle. En particulier, au moyen d'une étude histologique personnelle, nous avons mis en évidence diverses altérations rénales, intestinales ou hépatiques.

La toxicologie du cyanure de mercure a plus particulièrement attiré notre attention.

Le hasard nous a permis d'expérimenter la technique sur un cas d'empoisonnement criminel causé par un sel mercuriel. Partout, et avec une extrême sensibilité, elle nous a fourni des résultats entièrement satisfaisants.

Signalons enfin la recherche d'une technique histochimique capable de déceler le mercure dans les cellules mêmes des animaux intoxiqués. Ainsi ont été examinés en totalité les divers aspects de l'étude toxicologique du mercure. Si les circonstances ne nous ont pas permis de pousser notre travail dans ce dernier sens aussi loin que nous l'eussions souhaité, du moins avons-nous pu apporter une contribution personnelle à la solution de problèmes trop peu souvent abordés, à notre avis, en toxicologie.

HISTORIQUE

Entouré d'autant de crainte que de respect, le mercure resta longtemps un élément mystérieux, sans doute à cause de ses propriétés physiques particulières. Dès le début de l'ère chrétienne, Pline le définit comme le « liquide éternel... poison de toute chose ».

L'Antiquité connaissait les dangereuses propriétés ainsi que certaines qualités thérapeutiques du mercure et de ses sels. Mais il semble que les unes et les autres devaient souvent être associées par l'usage de médications nous inspirant aujourd'hui, pour le moins, la plus prudente méfiance.

Nous n'exposerons pas ici l'historique d'une aussi vaste question, recommandant plutôt la lecture des travaux de Michelon [199], de Hallopeau [130] et plus particulièrement de Pillot [226]. Très sérieusement documentés, et parfois aussi très curieux, ils exposent ce que fut au cours des siècles l'emploi de ce métal et de ses composés qui connurent des alternatives de mystère, de crainte, de vogue, de gloire même, enfin d'abandon ou de dédain.

A partir du XVI^e^ siècle où commença à se généraliser l'emploi d'une thérapeutique mercurielle, des accidents fréquents sont signalés, et dès 1750, des intoxications professionnelles décrites. Avec le XIX^e^ siècle et ses progrès rapides dans l'art médical et la science chimique, l'utilisation des préparations mercurielles devient plus rationnelle, plus efficace et moins dangereuse.

La toxicologie en est à ses débuts. Ses méthodes sont encore rudimentaires et très imparfaites. Peu à peu elle

définit ses buts, précise ses techniques, perfectionne ses moyens, sensibilise ses résultats. Dès lors, les travaux et revues scientifiques de nombreux pays témoignent de la multiplicité des recherches; mais les résultats obtenus ne paraissent pas toujours répondre au nombre et au mérite des efforts effectués.

Néanmoins les techniques modernes apportent d'heureuses solutions à des questions qui, jusqu'alors, étaient mal élucidées ou même considérées parfois comme insolubles.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

DESTRUCTION DE LA MATIÈRE ORGANIQUE

I. — Sa nécessité

Le problème toxicologique est double : il est analytique et il est biologique. De ce fait sa complexité est évidente et sa difficulté certaine.

Du point de vue chimique, le toxicologue doit s'efforcer de dégager de la masse des matières à analyser les faibles quantités de poison qui s'y trouvent disséminées. Le toxique isolé est dosé ou simplement caractérisé.

En vue de l'extraction du mercure, certains auteurs traitent directement les matières organiques sans leur faire subir d'attaque chimique préalable. Les procédés sont peu nombreux et ont presque uniquement servi à la caractérisation du mercure. Nous n'indiquons que les principaux.

Lewin [173] divise avec soin les matières à analyser et les dilue simplement avec de l'eau. Il plonge dans la bouillie ainsi formée de la tournure de laiton ou de la limaille de zinc. Après amalgamation sur cet alliage ou sur ce métal le mercure est décelé par sa transformation en iodure mercurique.

Strzyzowski [288] et Mihaeloff [200] divisent également les substances à examiner et en font une bouillie chlorhydrique. Ils mettent respectivement au contact de ces matières broyées une pièce de cuivre ou une lame du même métal. L'amalgamation due à la présence du mercure se

manifeste par un enduit blanchâtre à la surface du fragment de cuivre immergé.

Ciocalteu et M^lle^ Titei [58] opèrent de même une amalgamation au moyen d'une spirale de cuivre. Le mercure isolé est caractérisé d'une façon beaucoup plus sensible au moyen d'une réaction colorée (réduction du réactif phosphomolybdo-tungstique et apparition d'une coloration bleue).

Ces méthodes, dont l'avantage évident est la rapidité d'exécution, conviennent à peu près pour d'importantes quantités de mercure (5 à 10 milligrammes). Mais l'expérience nous a montré que de telles doses relèvent de la chimie minérale ordinaire et non de la toxicologie. Aussi, l'utilisation de ces procédés dans un but vraiment toxicologique nous semble-t-elle difficile sinon, dans la plupart des cas, impossible.

Comment, par ailleurs, être sûr de la sensibilité indiquée ? Les essais sont nécessairement effectués à l'aide de matières organiques auxquelles on ajoute des quantités connues d'un sel mercuriel minéral soluble. Or, nous verrons bientôt d'une façon plus détaillée que le mercure contracte avec facilité des combinaisons complexes avec les matières protéïques. Il est ainsi « dissimulé » à l'analyse usuelle.

Un contact préalable même prolongé, de composés mercuriels avec des matières organiques diverses, peut-il nous assurer de l'identité de constitution des complexes organiques mercuriels de cette prise d'essai, et de ceux éventuellement contenus dans les produits d'élimination ou les bouillies d'organes d'animaux ou d'individus intoxiqués ?

Rien n'indique d'ailleurs que pour une même quantité de métal mise en jeu la proportion de mercure minéral resté libre soit identique dans les deux cas. Et c'est sous cette forme seule que de tels procédés sont capables de le mettre en évidence. Appliqués à l'urine, moins chargée en corps organiques, ils sont plus satisfaisants, bien qu'imparfaits.

Autrefois néanmoins, nombreux étaient les auteurs qui opéraient de la sorte. Après acidification de l'urine ils en isolaient le mercure par amalgamation.

Nous indiquerons plus loin les diverses techniques proposées.

Mentionnons cependant ici la méthode de Lambardo [165] qui, dans l'urine, caractérise directement le mercure par sa réduction au moyen du chlorure d'étain II. Selon l'auteur, on peut identifier le métal à l'examen microscopique et après centrifugation sous la forme de petits globules métalliques noirs.

De même, Mayer [190, 191] isole le mercure à même l'urine. Précurseur dès 1878 des méthodes micrométriques modernes, il traite le résidu d'évaporation de l'urine par de la chaux. Il porte le tout, dans un dispositif spécial, à haute température et parvient à distiller le mercure en fines gouttelettes. L'identification s'effectue sous cette forme.

De toute façon, une méthode toxicologique générale voulant assurer une caractérisation sensible en même temps qu'un dosage rigoureux du mercure, nécessite *d'une manière absolue* une destruction préalable des matières organiques soumises à l'analyse.

Nous n'avons que mentionné la formation de complexes organiques par combinaison du sel minéral de mercure avec les matières protéïques de la substance vivante. La présence de tels complexes est cependant d'importance.

Toute introduction d'un corps étranger dans l'organisme provoque une réaction de défense de la part de ce dernier. L'efficacité des moyens de résistance dépend, non seulement de l'état de l'individu lui-même, mais encore de l'ampleur de l'attaque dont il est l'objet. Ainsi en est-il dans le cas d'intoxication mercurielle.

Bien que la question ne soit pas entièrement élucidée, aux dépens de l'ion chlore et des substances protéïques de la matière vivante, le mercure, quelle que soit sa forme chimique d'administration, fournit des complexes organi-

ques qui seraient des chloro-mercuri-albuminates ou chloro-oxy-mercuri-albuminates, solubles dans les liquides de l'organisme à la faveur de la présence de chlorure alcalin : Merget [197], Lewin et Pouchet [232], Döhi [82], Tiffeneau [294], Gelman et Derviz [118]... La gravité variable d'une intoxication, les lésions rénales, intestinales ou hépatiques plus ou moins importantes qu'elle provoque, sont fonction de la quantité de mercure ainsi « neutralisée », quantité elle-même en rapport avec les doses de toxique introduites dans l'organisme.

Si, sous de telles combinaisons, le mercure est dissimulé au point de vue biologique, il ne l'est pas moins dans le sens analytique. L'ion Hg + + n'est plus directement décelable au moyen de ses réactifs chimiques spécifiques sans briser la molécule organique à laquelle il est combiné. Totalement libéré, le mercure est transformé en un sel minéral soluble et désormais susceptible d'être caractérisé ou dosé avec sensibilité et exactitude.

La nécessité de la destruction des matières organiques devient ainsi évidente.

II. — Les principales méthodes de destruction

Les procédés appliqués à la toxicologie du mercure sont nombreux (voir Tiffeneau [295]).

Par suite de la volatilité du mercure et de ses composés à température même moyenne, les méthodes par combustion des matières organiques ne peuvent être utilisées. La recherche du métal toxique dans le résidu de la calcination serait tout à fait illusoire.

Parmi les techniques à base d'acide sulfurique, signalons celle dont Filhol dès 1848, ensuite Millon [201] avaient préconisé l'emploi : le procédé nitro-sulfurique, précisé par A. Gauthier [117] et mis au point par Denigès [70, 71, 72]. D'après ce dernier auteur il est applicable à la recherche du mercure. Dans ce même but cette méthode est utilisée

par Barthe [12, 13, 14], qui signale cependant des pertes assez importantes.

On retrouve encore son utilisation chez Siebert [268], Reimers [239], Safa Kateb [253]. Ce dernier auteur décrit un appareillage spécial qui permettrait, paraît-il, de réduire les pertes par volatilisation. Enfin Robinson [242], malgré la température très élevée à laquelle il soumet les matières à analyser, pense réduire les pertes par l'emploi d'un ballon de Kjeldhal et de flacons laveurs.

Rupp [248] préconise une destruction par oxydation sulfo-permanganique, l'excès de permanganate étant détruit par une solution de sel ferreux. Lomholt et Christiansen [175] suppriment cette dernière complication par l'emploi d'une quantité déterminée de permanganate. Cette technique a eu des adeptes : Palme [219], ensuite Booth, Schreiber et Zwick [23, 24].

Votocek et Kasparek [307], avant l'application de leur méthode mercurimétrique, détruisent la matière organique au moyen d'un mélange sulfo-nitrique, en présence de permanganate de potassium. L'excès de ce sel est supprimé par l'addition mesurée d'acide oxalique.

En opérant toujours en milieu sulfurique, outre l'acide azotique et le permanganate de potassium, les oxydants proposés ont été variés. De même que Meillère [193] en présence du mélange sulfo-nitrique, Igevsky et Radsvitsky [135] détruisent les matières organiques à analyser par l'emploi du sulfate de potassium. Pouchet [231] utilise le même sel en milieu sulfurique. Dans des conditions identiques c'est le persulfate qu'a utilisé Duret [87]. L'action oxydante du perhydrol (eau oxygénée concentrée) au contact d'acide sulfurique a fourni, d'après certains auteurs, des résultats intéressants : Bauer [17], Magnin [182], Schulek et Floderer [262].

Indiquons succinctement les techniques n'utilisant pas d'acide sulfurique.

L'acide azotique seul, employé à chaud après macération,

est préconisé par Merget [195, 196] et par Sandin et Morgolis [256], ces derniers auteurs traitant les matières à détruire en tube scellé.

L'eau régale a été de même proposée dans certaines méthodes. Rangier et M^lle^ Rabussier [237], après une longue macération régale en présence de chlorate de potassium comme catalyseur, portent le tout à l'ébullition en vue de la destruction totale, le ballon étant surmonté d'un réfrigérant.

Broun, Kayser et Sfiras [37] reprennent pour la recherche toxicologique du mercure, la méthode de Villiers [301] : très légère macération chlorhydrique des substances à analyser et à chaud, en présence d'un sel de manganèse, addition goutte à goutte d'acide azotique.

Pagel [218] indique un procédé de destruction des matières organiques par le chlorure de chromyle et précise son application en toxicologie.

Une technique particulière a été mise au point par Rutgers [252]. Elle n'est applicable qu'en présence de très petites quantités de produits à examiner. Les matières organiques sont brûlées à haute température par un courant d'oxygène chargé de vapeurs régales par barbotage dans un mélange d'acide chlorhydrique et d'acide azotique.

La méthode de Kahane [151] utilise successivement une désagrégation nitrique, ensuite, à chaud, une concentration sulfo-nitrique, enfin l'action oxydante énergique du chlore produit par la décomposition d'acide perchlorique ajouté goutte à goutte. Le procédé a été bien régularisé par l'auteur auquel il a donné toute satisfaction.

Dès lors nous voici aux procédés de destruction par le chlore seul.

Les organes pulpés sont mis au contact d'acide chlorhydrique. L'addition de chlorate de potassium provoque, à une certaine température, un dégagement gazeux de chlore. Telle est la méthode initiale de Fresenius et Babo. Utilisée autrefois en vue de la destruction d'organes variés, Drag-

gendorf [84], Jungfleisch [150], Lewin [173], Schumm [265], Buchtala [40], Zunz [318], etc., elle est aujourd'hui de moins en moins en faveur dans ce but, malgré la modification que lui ont fait subir Ogier et Kohn-Abrest [214] (passage d'un courant gazeux d'acide chlorhydrique dans une bouillie chaude des organes à détruire additionnés de chlorate de potassium). Par contre la destruction au chlore naissant est universellement utilisée pour la recherche ou le dosage du mercure dans l'urine. Il serait superflu de citer des noms, la méthode devant être regardée comme générale.

Nous devons enfin indiquer une méthode spéciale de destruction dont l'originalité semble bien supérieure à l'efficacité. Bordas et Bruère [25, 26] préconisent l'emploi d'une digestion pancréatique ou pepsique des matières à analyser. De la sorte sont brisés en molécules plus simples les composés organiques très complexes, lesquels sont modifiés mais ne sont ainsi nullement supprimés. Le travail ultérieur de destruction totale est sans doute facilité, mais il reste à faire. Cette méthode ne semble avoir reçu jusqu'ici aucune application importante.

III. — Recherches personnelles

Orfila avait, paraît-il, coutume de dire : « Si j'avais à faire en une ligne une leçon de toxicologie, je dirais aux experts : méfiez-vous de la matière organique. »

C'est à la toxicologie du mercure que doivent surtout s'appliquer ces quelques mots.

En effet, la destruction de la matière organique et la libération sous forme saline d'un métal inclus dans cette matière, opérations simultanées en principe très simples, se révèlent d'une exécution difficile en présence de mercure. Nul n'ignore la volatilité, même à température moyenne, des sels mercuriels. Tout procédé utilisant un chauffage énergique est donc à proscrire.

Dès lors, une minéralisation parfaite ne semble-t-elle pas impossible à obtenir, les qualités requises étant d'une part la destruction totale des matières organiques, ce qui nécessite une température relativement élevée, et d'autre part la conservation de la totalité du toxique ?

En fait le problème est difficile à résoudre.

Nous avons essayé un certain nombre des techniques mentionnées plus haut et tout d'abord la méthode nitro-sulfurique (procédé Denigès).

Ses principales qualités : simplicité, rapidité, totalité de la destruction, lui assurent un emploi très fréquent dans la recherche toxicologique des poisons minéraux fixes. Malheureusement, dans le cas du mercure, elle entraîne des pertes énormes. Effectuée sans aucune précaution de réfrigération, 70 à 80 pour 100 de la quantité de métal introduite se trouvent volatilisés. Encore faut-il mettre en œuvre des doses importantes de toxique pour avoir quelque chance d'en retrouver trace par la suite. De nombreux essais ont été faits au cours de nos recherches sur 1 à 2 milligrammes de mercure ajoutés sous la forme d'un sel minéral soluble à des matières organiques variées. De plus faibles quantités ne permettent qu'accidentellement de caractériser le métal dans le liquide de minéralisation.

Voici les résultats de quelques dosages effectués après destruction nitro-sulfurique ordinaire.

Hg DE LA PRISE D'ESSAI (en mg.)	Hg RETROUVÉ (en mg.)	ERREUR ABSOLUE (en mg.)	ERREUR RELATIVE (p. 100)
4,0	1,30	2,70	— 67,5
4,0	1,10	2,90	— 72,5
2,5	0,45	2,05	— 82,0
2,0	0,50	1,50	— 75,0
1,5	0,25	1,25	— 83,3
1,0	Traces très évidentes	»	»
0,5	Traces	Sur 5 essais, 3 négatifs	

A ce propos, à la lecture de certains travaux de toxicologie, il y a souvent lieu de s'étonner des quantités de toxique utilisées dans les prises d'essais en vue d'expériences de contrôle ou de réactions d'identité. Ces doses sont souvent de l'ordre de quelques centigrammes. Or, il est bien rare de trouver dans une analyse des quantités de poison aussi considérables. Aussi est-ce souvent là une cause de l'insuffisance pratique de certaines méthodes au point de vue toxicologique, étant évident que la caractérisation ou le dosage s'avèrent d'autant plus délicats que devient moindre, dans les matières à analyser, la proportion de l'élément recherché.

Les pertes signalées plus haut dépassent largement le chiffre de 30 pour 100 fourni par Barthe [13]. Par contre, nos résultats concordent avec ceux indiqués par Heederick [129]. Cet auteur, malgré la quantité de 100 milligrammes de mercure mise en jeu dans ses prises d'essais, mentionne des erreurs de 59,2 pour 100 par le procédé de Wagenaar et de 81,4 pour 100 par la méthode Kerbosch [153], deux variantes de la méthode nitro-sulfurique.

Si la destruction s'effectue dans un ballon de Kjeldahl, il se produit une légère réfrigération et les pertes sont réduites. Néanmoins, au cours de nos recherches, elles sont restées comprises entre 30 et 45 pour 100, les quantités de mercure étant toujours de 1 à 2 milligrammes. La méthode Kerbosch à reflux occasionne d'après Heederick des erreurs d'environ 25 pour 100.

Comme on le voit, les résultats obtenus par ces techniques très voisines, sont assez nettement améliorés. Cependant, les pertes enregistrées sont encore trop importantes pour permettre l'utilisation de ce procédé.

Les quelques chiffres suivants indiquent des résultats de dosages après destruction des matières organiques par la méthode nitro-sulfurique dans un ballon de Kjeldahl.

Hg DE LA PRISE D'ESSAI (en mg.)	Hg RETROUVÉ (en mg.)	ERREUR ABSOLUE (en mg.)	ERREUR RELATIVE (p. 100)
4,0	2,45	1,55	— 38,7
2,5	1,40	1,10	— 44,0
2,0	1,20	0,80	— 40,0
2,0	1,05	0,95	— 47,5
1,0	0,45	0,55	— 55,0
1,0	0,35	0,65	— 65,0

Nous avons essayé d'appliquer cette technique nitro-sulfurique en utilisant un ballon ordinaire à long col surmonté d'un réfrigérant ascendant. Knud o Moller [156] emploie un réfrigérant descendant et utilise ainsi les produits distillés. Les affusions successives d'acide azotique se produisent, dans notre procédé, par une tubulure spéciale traversant le bouchon du ballon et coudée à l'intérieur de ce dernier pour éviter que les vapeurs ne s'échappent sans être réfrigérées. Ces essais ne peuvent pas être retenus. Le très violent dégagement gazeux de vapeurs nitreuses entraîne une certaine quantité de mercure malgré une réfrigération énergique. D'autre part, pour d'assez fortes quantités de matières (100 à 200 grammes), cas fréquent en toxicologie, l'opération s'effectue avec des soubresauts violents et imprévisibles qui risquent fort de détériorer l'appareillage. Ce dernier défaut s'atténue, il est vrai, avec des masses peu importantes de matières à minéraliser, ou encore par l'emploi de ballons de grande capacité.

Le procédé que Meillère [193] préconise pour la recherche du plomb, de l'arsenic et des métaux toxiques non volatils, donne des résultats identiques. La destruction s'effectue au moyen d'un mélange sulfo-nitrique (1/5 sulfurique) en présence de sulfate de potassium. La destruction est très rapide mais trop brutale.

Enfin la variante de Breteau [32] (bouillie sulfurique des organes et barbotage de vapeurs nitreuses) ne peut apporter aucune amélioration aux défauts signalés, mais plutôt une complication du matériel utilisé.

De toute façon, les pertes produites par la méthode nitro-sulfurique sont trop importantes pour que cette dernière puisse être retenue.

A notre avis, il en est de même des procédés sulfo-permanganiques. Sans avoir fait à leur sujet des essais systématiques, comme d'ailleurs pour les méthodes au perhydrol, nous leur reprochons un chauffage trop violent et trop prolongé. Le résultat de la destruction est inférieur à celui obtenu avec les techniques nitro-sulfuriques.

Racinski [235] critique très judicieusement les procédés à l'eau oxygénée concentrée. Ils sont d'une longue exécution, nécessitent un appareillage spécial et une surveillance assez attentive. De plus, ils ne sont satisfaisants qu'en présence d'une faible quantité de matières organiques. Sinon, la destruction, qui exige une haute température, fournit un liquide de minéralisation ne présentant pas toutes les qualités désirées.

Les procédés à l'eau régale ont retenu assez longuement notre attention. Ils sont préférables à tous ceux déjà exposés. Le mélange oxydant nitro-chlorhydrique agit sans l'emploi d'une trop forte température. La destruction n'est pas parfaite mais cependant est satisfaisante. Elle occasionne des pertes de l'ordre de 20 à 30 pour 100.

La macération préalable des organes attire certaines remarques. Elle peut être soit régale, soit chlorhydrique, soit azotique. Dans ces deux derniers cas, l'acide complémentaire est ajouté goutte à goutte au moment de la destruction elle-même.

L'acide chlorhydrique ne liquéfie que fort peu les matières organiques, même après un contact prolongé. Or, l'intérêt que présente une dissociation des organes dès le début est évident. Elle diminue d'autant le travail à effec-

tuer par la suite et permet une durée d'opération et un chauffage moindres.

Une macération des organes au moyen de l'eau régale est préférable. Elle reste encore trop longue si l'on désire obtenir un résultat appréciable.

Nous avons maintes fois expérimenté par nous-même l'efficacité d'une attaque préalable, à froid, par l'acide azotique. Trois à quatre jours de contact suffisent à obtenir une bouillie très liquide des matières préalablement pulpées. Une macération d'environ trois mois à la température du laboratoire liquéfie totalement les organes, surmontés alors des graisses libérées et figées. Si les substances à détruire ont déjà subi un début de putréfaction, le temps de contact nitrique peut être abaissé à un jour environ. Il ne faut pas croire cependant que cet acide suffit à assurer par sa seule action une minéralisation suffisante. Il liquéfie les matières, mais ne les détruit pas. Une opération complémentaire est nécessaire.

Après l'emploi de l'acide azotique, nous avons expérimenté une technique inspirée de celle de Villiers [301]. La bouillie nitrique est portée dans un ballon à long col et chauffée. Le bouchon permet le passage d'un réfrigérant ascendant et d'un tube de verre effilé et coudé à l'intérieur du ballon, par lequel se fait l'addition goutte à goutte d'acide chlorhydrique. Un sel de manganèse sert de catalyseur. Au risque de nous répéter, nous ferons le même reproche à ce procédé : destruction trop incomplète avec l'utilisation d'une température modérée, sinon pertes de l'ordre de 25 à 35 pour 100.

En effet, les erreurs relatives consignées dans le tableau suivant se rapprochent de ce dernier chiffre, ou même le dépassent, si les quantités de mercure à doser sont faibles et se situent autour de 1 milligramme.

Hg DE LA PRISE D'ESSAI (en mg.)	Hg RETROUVÉ (en mg.)	ERREUR ABSOLUE (en mg.)	ERREUR RELATIVE (p. 100)
4,0	2,90	1,10	— 27,5
2,5	1,65	0,85	— 34,0
2,0	1,35	0,65	— 32,5
1,0	0,60	0,40	— 40,0
1,0	0,65	0,35	— 35,0

Les méthodes de minéralisation par action oxydante du chlore présentent un intérêt très grand si la destruction s'effectue sur de l'urine ou sur tout liquide faiblement organique. Leur généralisation dans ce but est la preuve de la qualité des résultats qu'elles fournissent.

Nous avons essayé quelques modifications de détail du procédé primitif. Celui-ci consiste à placer au contact des matières à détruire l'acide chlorhydrique et le chlorate de potassium. Par chauffage il se produit un dégagement de chlore lequel, à l'état naissant, se montre un oxydant très actif.

La technique d'Ogier et Kohn-Abrest (passage d'un courant gazeux d'acide chlorhydrique dans la bouillie chloratée des organes) améliore légèrement le procédé. L'opération est régularisée. Elle peut être freinée ou même arrêtée en cours d'exécution. De plus, on évite un excès de chlore dégagé, par l'emploi de quantités d'acide chlorhydrique exactement nécessaires.

Il ne semble pas utile d'employer cette variante du procédé initial, les avantages mentionnés étant largement compensés par la nécessité d'un appareillage spécial.

Gadamer [114] a proposé d'introduire dans la bouillie chlorhydrique organique une solution aqueuse, saturée et froide, de chlorate de potassium. La solubilité de ce sel est faible : à 100° une partie se dissout dans 1,7 partie

d'eau distillée, mais à 15° il faut 15,8 parties du solvant. Il est inutile, à notre avis, de compliquer l'opération et d'augmenter le volume total du liquide dans des proportions importantes.

La méthode la plus simple doit être choisie. L'urine, suivant le volume sur lequel on opère, est additionnée de quantités déterminées d'acide chlorhydrique et de chlorate de potassium. On porte à légère ébullition. De temps à autre on ajoute par le haut du réfrigérant une pincée de ClO_3K. On peut encore (Bruylants [39]) utiliser du chlorate de potassium solide en petits comprimés dont l'emploi permet de mieux connaître les quantités introduites.

Cette méthode est insuffisante si le milieu à détruire est riche en matières organiques, viscères par exemple. Dans ce cas, la liquéfaction totale des organes est longue et le produit de minéralisation reste assez fortement coloré, ce qui indique une destruction imparfaite. D'ailleurs d'après Fabre [92] : « ... ces procédés de minéralisation par le chlore naissant sont imparfaits; ils conduisent plutôt à une solubilisation de la matière organique qu'à sa destruction complète ».

D'autre part, le mercure étant tout au long de l'opération sous une forme halogénée éminemment volatile, malgré la réfrigération les pertes sont importantes. Lecco [168] signale de fortes erreurs dues à la volatilisation des corps mercuriels. De l'aveu même de Kohn-Abrest (*loc. cit.*, p. 668), cette technique accuse des pertes de l'ordre de 30 pour 100. C'est en effet entre 25 et 35 pour 100 que sont fixées les erreurs enregistrées au cours de nos essais.

De même que précédemment on remarque, dans le tableau qui va suivre, l'augmentation de l'erreur relative en présence de faibles quantités de mercure. Cette erreur peut atteindre 40 et même 45 pour 100 si la prise d'essai ne contient pas plus de 1 milligramme de mercure.

Hg DE LA PRISE D'ESSAI (en mg.)	Hg RETROUVÉ (en mg.)	ERREUR ABSOLUE (en mg.)	ERREUR RELATIVE (p. 100)
4,0	3,05	0,95	— 23,7
3,5	2,55	0,95	— 27,1
2,75	1,85	0,90	— 30,1
2,25	1,45	0,80	— 35,5
2,0	1,30	0,70	— 35,0
1,5	1,05	0,45	— 30,0
1,0	0,60	0,40	— 40,0
1,0	0,55	0,45	— 45,0

Il est une méthode qui participe à la fois des techniques nitro-sulfuriques et des propriétés oxydantes du chlore : méthode nitro-sulfo-perchlorique de KAHANE [151]. *A priori* elle est donc séduisante. Dans la recherche toxicologique du mercure, son usage révèle les défauts maintes fois signalés. Outre que l'acide perchlorique inspire une certaine méfiance par suite de son instabilité, la fin de l'opération nécessite presque toujours l'emploi d'acide azotique ajouté au liquide bouillant sulfo-chloré. La température est alors très élevée et il ne semble pas possible d'éviter l'entraînement partiel et même total du mercure s'il est en faible quantité. Le métal doit être dosé dans le liquide de destruction et le distillat réunis, d'où complexité de l'opération et pertes inévitables.

D'après tous les résultats que nous venons d'exposer s'avère l'impossibilité, dans la recherche toxicologique du mercure, d'obtenir une minéralisation répondant aux deux buts suivants : destruction totale des matières organiques, conservation intégrale du métal recherché. Le problème n'a pas de solution absolue. Il faut chercher une approximation : destruction aussi parfaite que possible avec pertes en mercure réduites au minimum.

L'emploi d'une seule méthode fournit des résultats très imparfaits que la combinaison de deux techniques successives améliore nettement. Dans cet ordre d'idée, existe la méthode de Vitte [304, 305]. Les essais satisfaisants effectués par l'auteur et vérifiés par nous, nous la font considérer comme la plus sûre.

IV. — Méthode de destruction utilisée

Cette technique comporte en premier lieu l'action du mélange sulfo-nitrique, ensuite l'utilisation des propriétés oxydantes du chlore naissant. Les deux opérations s'ajoutent et se complètent tout en conservant chacune un but déterminé.

Que reprocher principalement aux méthodes au chlore naissant ? L'absence de toute action chimique et de toute liquéfaction préalable des organes, ce qui commande l'emploi d'une forte température pour l'obtention d'un résultat encore imparfait. Mais si, antérieurement à l'action du chlore, on pratique dès le début une attaque sulfo-nitrique modérée, cette lacune se trouve supprimée. Les pertes en mercure sont minimes, la suite de l'opération est facilitée et le résultat final très amélioré.

Cette double destruction comprend les opérations successives suivantes :

a) Une macération azotique de trois à quatre jours des matières à analyser (réduction de ce temps de contact suivant, s'il y a lieu, le degré de putréfaction) ;

b) Une destruction sulfo-nitrique peu poussée;

c) La séparation et le lavage des graisses isolées après refroidissement des liquides;

d) Neutralisation; ensuite traitement par le chlore naissant de la totalité des liquides réunis (addition de chlorate de potassium en milieu chlorhydrique).

Ces diverses opérations s'effectuent à une température peu élevée dans un ballon à long col surmonté d'un réfri-

gérant ascendant. La destruction bien menée utilise un chauffage si réduit pendant toute sa durée que l'extrémité supérieure du col du ballon reste à une très basse température. De ces deux destructions, seule la première (sulfonitrique réduite) nécessite une ébullition très légère. Dès que l'attaque commence, tout chauffage peut être supprimé, la réaction continuant d'elle-même. Le mercure est alors moins volatil que sous une forme halogénée. Ensuite, lorsqu'il se trouve en milieu chloré, sa volatilisation est minime, le chauffage étant très réduit (70 à 80 degrés). L'ébullition n'est même pas nécessaire, bien que si elle est à peine sensible elle n'entraîne aucune perte appréciable.

La durée totale de l'opération, qui est simple et ne nécessite qu'un appareillage réduit, est d'environ quatre heures. Le volume final obtenu, tous liquides de lavage compris, est à peu près cinq fois supérieur au poids des organes traités. Ce volume, qui semble important, ne gêne en aucune façon pour la suite de la technique.

Cette méthode conduit à l'obtention d'un liquide peu coloré, plus ou moins teinté de jaune paille suivant les matières détruites, selon principalement leur richesse en corps organiques et en fer.

De toute façon la destruction, qui n'est pas complète, fournit une minéralisation très satisfaisante. Les pertes sont réduites. Nous avons fait de nombreux essais avec des doses de mercure que nous qualifierons de toxicologiques, c'est-à-dire de l'ordre de 1 à 2 milligrammes, mises au contact de quantités variables de matières organiques diverses. Y compris les erreurs par défaut dues à la technique de dosage utilisée (4 à 5 pour 100), les pertes ont été comprises entre 15 et 20 pour 100.

Nous avons opéré sur des matières organiques variées, plus ou moins riches en corps gras. Le poids des quantités traitées a été compris entre 100 et 200 grammes.

Le tableau suivant indique quelques résultats,

Hg INTRODUIT (en mg.)	Hg RETROUVÉ (en mg.)	ERREUR ABSOLUE (en mg.)	ERREUR RELATIVE (p. 100)
1,47	1,25	0,22	— 14,9
1,10	0,85	0,25	— 22,7
2,09	1,68	0,41	— 19,6
2,21	1,80	0,41	— 18,5
2,21	1,85	0,36	— 16,3
2,95	2,55	0,40	— 13,5
3,50	2,85	0,65	— 18,5

Une telle destruction a fourni à VITTE d'excellents résultats. Pour notre part les erreurs qu'elle occasionne sont les plus faibles que nous ayons constatées après confrontation des résultats fournis par l'emploi d'autres méthodes de destruction. Il ne nous semble guère possible d'obtenir pour le moment des pertes moindres, en les indiquant avec exactitude et en opérant sur des quantités identiques de métal.

CHAPITRE II

CARACTÉRISATION DU MERCURE

I. — Les principales méthodes

Le volume important du liquide de destruction ne permet pas de caractériser directement le mercure. Ce dernier s'y trouve la plupart du temps en très faible quantité et, de ce fait, dans une proportion telle, qu'une concentration du métal est nécessaire pour son identification.

Nous avons déjà mentionné dans le cas de l'urine, et plus généralement de liquides pauvres en matières organiques, que de nombreux auteurs caractérisent le mercure sans avoir préalablement opéré sa minéralisation. Nous avons dit par la même occasion ce que nous pensions de l'emploi de tels procédés, sans avoir besoin de nous répéter.

De toute façon, et quel que soit le liquide dans lequel on se propose de rechercher de minimes quantités de mercure, une concentration du métal s'impose.

Deux groupes principaux de méthodes peuvent être indiqués :

a) Concentration du mercure sous forme de métal;

b) Concentration du mercure sous forme de sulfure (par l'action d'hydrogène sulfuré).

Sans qu'il y ait séparation absolue entre les deux groupes, signalons que la concentration sous la forme métallique est plus particulièrement proposée dans le cas de non destruction de la matière organique. On utilise l'amalgamation

simple, plus rarement l'électrolyse, au moyen d'un métal ou d'un alliage au contact du liquide à analyser dûment acidifié.

La précipitation sous forme de sulfure de mercure est appliquée surtout aux liquides de destruction. Dans ce cas, leur pauvreté en matières organiques autorise l'emploi de l'hydrogène sulfuré, lequel, s'il n'était pas procédé auparavant à une destruction, formerait un dépôt abondant et complexe de corps organiques sulfurés.

Si le mercure est concentré sous forme métallique, il peut être caractérisé :

a) En métal lui-même;

b) En iodure mercurique;

c) Au moyen de ses réactions spécifiques après sa solubilisation.

Par contre, s'il est transformé en sulfure, il ne peut être aisément caractérisé qu'après dissolution de ce sel. On est alors ramené au cas précédent.

Signalons enfin certains procédés particuliers de concentration du mercure d'ailleurs peu utilisés. Salkowski [255] pratique l'évaporation du produit de destruction. Le résidu est repris successivement par l'alcool, l'éther, l'eau. Après d'aussi nombreuses évaporations il est possible, paraît-il, de caractériser le mercure dans le liquide aqueux définitif.

Malkes [185] concentre le mercure au moyen des combinaisons albuminoïdiques qu'il contracte au contact des corps protéïques. Il utilise à cet effet l'albumine du blanc d'œuf. La totalité du précipité est dissoute dans de l'acide chlorhydrique concentré.

Glaser et Isembourg [121], par l'addition de soude, précipitent le mercure en oxyde. Celui-ci est entraîné ensuite mécaniquement par un corps adjuvant. L'action dissolvante d'un acide nous ramène au cas général.

Il est évident qu'il peut y avoir interpénétration de plusieurs types de procédés et que, par exemple, un auteur concentrant le mercure sous forme de sulfure ne s'interdit

nullement, sur le produit de solubilisation de ce sel, de caractériser le métal par amalgamation.

De même la séparation entre les procédés de caractérisation et de dosage n'ont d'autre but que de simplifier l'exposé. Mais il est bien clair que tel type de méthode indiqué ici est également utilisé pour le dosage du mercure, ou que telle technique mentionnée dans ce chapitre peut être reprise ultérieurement en vue d'une recherche quantitative.

Les procédés d'amalgamation sont très nombreux; par contre les métaux utilisés sont peu variés. C'est principalement sur leur état physique que reposent les modifications selon les auteurs.

L'amalgamation s'effectue en milieu acide, plus souvent chlorhydrique que sulfurique ou encore azotique.

Le cuivre est le métal le plus fréquemment proposé. Ludwig [178], Brugnatelli [38], Zenghelis [317], Jeanecke [137] l'utilisent en limaille, alors que sous forme de fils il est préconisé par Bardach [10], Schillbert [259], Merget [197], Furbringer [112], Almen [2]. De fines lames de cuivre ont de même servi à Hoehnel [133], Klotz [155], Stich [281]..., et des copeaux à Wolff et Nega [313, 314].

Une toile de fils de même métal est indiquée par Eschbaum [89], également par Winternitz [311] qui l'utilise en rouleau.

Le laiton sous la forme de fils ou de toile est proposé par Lehmann [170, 171], Brasse [31], Blomquist [21], Almen [2]..., le fer pur par Bodnar et Szep [22]; le zinc pulvérisé par Ludwig [179], Nega [209], François [101, 102], Guigues [126].

L'amalgamation sur amiante dorée est indiquée par Farup [93], Oppenheim [216], Schumacher et Yung [263], Fabre [90], après avoir préalablement réduit le mercure en très fines particules métalliques par le chlorure d'étain II. Cette opération facilite le dépôt ultérieur.

Intermédiaires entre l'amalgamation par simple contact

et au moyen d'une électrolyse sont les procédés de dépôt de mercure par immersion dans le liquide à examiner de deux métaux couplés, dont l'association fait naître une chute de potentiel. Différentes piles ont ainsi été utilisées : Mayençon et Bergeret [189], clou de fer soudé à un fil de platine; Byasson [42], pile de Smithson, or et étain; Vitali [302], aiguille de fer et spirale d'or; ou même Brasse [31], simple couple en laiton.

Nous ne parlerons pas ici des procédés par électrolyse. Nous réservons l'exposé des méthodes électrolytiques pour le chapitre du dosage du mercure. Elles sont le plus souvent utilisées à cette fin, le dépôt de métal provoqué par l'intervention d'un courant électrique externe étant plus complet que celui obtenu par simple contact.

Quel que soit le procédé utilisé, amalgamation par un simple métal ou par un couple de métaux ou encore électrolyse, on se trouve en présence d'un métal adjuvant sur lequel est amalgamé le mercure.

La caractérisation peut s'effectuer sous l'aspect du métal lui-même. Merget [197], Vitte [305], utilisent ses propriétés réductrices sur le papier à l'azotate d'argent ammoniacal. La présence de mercure se manifeste sur le papier réactif sec par une tache brune, spécifique dans les conditions expérimentales.

Très nombreux sont les auteurs qui recherchent le mercure sous forme d'iodure mercurique, d'aspect et de couleur caractéristiques. L'amalgame est chauffé dans un tube de verre. Le mercure se sublime et se dépose dans les parties froides de l'appareil. Dans les mêmes conditions un cristal d'iode est volatilisé. Au contact des deux éléments finement sublimés apparaît de l'iodure mercurique rouge : Ludwig [179], Nega [209], Sartori [258], Glaser et Isembourg [121], Breteau [33], Chapuis [54], Douris [83]... Fabre [91] isole le mercure sous la forme d'un unique globule sur lequel il opère la réaction à I_2Hg.

Nous avons nous-même étudié un dispositif permettant

de sensibiliser ces derniers procédés : Cambar [44]. Nous l'exposerons ultérieurement plus en détail.

Mayençon et Bergeret [189], Wolff [312] opèrent différemment. Ils soumettent l'amalgame à l'action du chlore (formation de bichlorure de mercure) et touchent ensuite avec la lame métallique un papier ioduré qui se teinte de jaune rouge au contact du sel mercuriel (apparition de I_2Hg).

Dans certains cas l'amalgame est traité par un dissolvant du mercure, et sur la solution obtenue il est possible d'effectuer d'assez nombreuses recherches qualitatives. Il en est de même sur la solution de sulfure de mercure qui provient de l'action de l'hydrogène sulfuré. Sartori [258] a employé cet autre procédé de concentration.

Les deux cas se résolvent ici en un seul, qui est l'obtention d'une solution mercurielle. Il suffit d'y prouver l'existence de mercure.

La formation d'iodure mercurique a encore ici de nombreux adeptes.

Denigès [76] met au point un réactif iodomercurique saturé de sel mercurique. Le moindre apport de mercure détermine la formation de biiodure. D'une façon identique, un papier réactif du même auteur [77] sert à caractériser également de faibles doses de mercure.

Artmann [6] utilise un papier à l'iodure cuivreux qui fournit au contact d'un sel de mercure un iodure rouge cupro-mercurique.

Costeanu [62] établit sur papier des taches étalons au moyen de solutions mercurielles de titre connu. Le papier est traité par de l'acide iodhydrique. L'auteur compare les taches obtenues avec celles apparues au contact du papier trempé dans la solution à examiner.

Singh [272] se sert d'un papier réactif au diméthylamino ou au diéthylamino-phényl-imino-camphre. En présence de mercure apparaît une coloration intense peu spécifique, soit rouge pourpre, soit violette.

Sagastume et Oliva [254] identifient des traces de mercure au moyen d'une solution alcoolique d'urobiline. Après agitation avec du chloroforme, ce dernier prend une teinte rose.

Pour Denigès [74], le purpurate de zinc permet d'obtenir un précipité de teinte très vive, « fleur de pêcher ». Sans excès de réactif, la réaction est assez sensible.

Klein [154], Denigès [67], Moore [203] caractérisent le mercure par formation d'iodures mercuro-ammoniés : réaction de Nessler inversée. Cette réaction, étudiée avec soin dans ses moindres détails, a pu nous servir de méthode de dosage de faibles quantités de mercure.

C'est sous l'aspect d'un précipité noir de mercure métallique fourni par l'action de chlorure d'étain que Tananaeff [291] caractérise le métal recherché, ou encore sous forme de sulfure de mercure, soit par addition de sulfure d'argent et élimination de ce dernier métal (Tananaeff et Junitzkaja [292]), soit par contact d'hydrogène sulfuré : Jolles [146], Oppenheim [216].

Certains travaux préconisent l'action activante de la solution présumée mercurielle sur l'oxydation d'une plaque d'aluminium exposée à l'air. Il apparaît des houppes blanchâtres d'hydrate d'aluminium. Citons en particulier Denis [79], Ogier et Kohn-Abrest [215]...

Depuis Cazeneuve [51, 52, 53], Duret [86]... de nombreux auteurs utilisent la diphényl-carbazide. En présence de sels mercuriels le liquide se colore en « violet pensée ». Fischer [95] emploie la dithizone (diphényl-thio-carbazone) qui produit également une coloration caractéristique.

L'analyse spectrale permet, par repérage des raies spécifiques, de déceler de très faibles proportions de mercure : Kendall [152], Pina de Rubies et Bargues [227]. Il serait ainsi possible d'apprécier des quantités de mercure de l'ordre de 0,001 milligramme et de caractériser cet élément dans une solution le contenant à la proportion du milliardième.

Il existe enfin tout un groupe de techniques dites microchimiques qui permettent, sur de très faibles quantités de liquide, de déceler la présence de mercure par l'apparition de formes cristallines spécifiques ou considérées comme telles. L'ensemble de cette question constituera un chapitre spécial. Disons dès maintenant que nous ne les pensons ni assez sûres, ni assez fidèles pour permettre, d'après leurs conclusions, d'affirmer ou non la présence du métal recherché au cours d'une analyse toxicologique.

II. — Recherches personnelles

La caractérisation, de même que le dosage d'un toxique, nécessitent la destruction de la matière organique et la concentration de l'élément recherché. Il est donc normal que ces deux opérations s'effectuent à la suite l'une de l'autre et en liaison étroite. Le métal étant concentré d'une façon aussi totale que possible, on le solubilise. Il suffit de prendre une partie aliquote de cette solution et d'essayer d'y caractériser le mercure.

Nous venons de voir le grand nombre de procédés proposés. Nous n'aurons garde de les critiquer en détail. Indiquons plutôt, pour guider notre choix, les qualités primordiales qui nous semblent devoir être exigées : rapidité et simplicité, sensibilité, spécificité.

Ainsi pouvons-nous éliminer *a priori* les méthodes par analyse spectrale qui nécessitent un appareillage complexe et une spécialisation certaine. Malgré leur intérêt il n'est pas encore possible de généraliser leur emploi.

La formation de sulfure de mercure ou de mercure réduit (par l'action du chlorure d'étain par exemple) est sensible jusqu'à quelques millièmes de milligramme, mais quelle spécificité peut-on lui accorder ? Les métaux fournissant des réactions identiques sont nombreux et leur présence très fréquente, en particulier le cuivre et le plomb. Cette réaction, positive, n'est nullement propre à l'ion Hg^{++}.

Le précipité rouge brun produit par la réaction de Nessler est caractéristique, mais il manque de sensibilité. En opérant sur un volume total de 2 centimètres cubes, la limite extrême est de 0,015 mg. de mercure dans la prise d'essai. Malgré toutes les modifications que nous lui avons fait subir, cette réaction ne permet pas d'atteindre les infimes quantités de toxique qu'il y a parfois lieu de déceler (voir chapitre du dosage diaphanométrique, page 90).

Les réactions colorées données par la diphényl-carbazide ou la dithizone en présence de mercure, caractéristiques si le métal est seul, deviennent d'une spécificité très incertaine dans des recherches toxicologiques. La coexistence avec le mercure de faibles quantités de métaux étrangers trouble fortement la réaction en faisant apparaître des colorations parasites. La sensibilité est néanmoins assez élevée, de l'ordre de quelques gammas.

Nous avons essayé également les deux techniques restantes : celles caractérisant le mercure par formation d'iodure mercurique ou au moyen de la réaction de Merget. L'une comme l'autre sont douées d'une spécificité indubitable, mais leur sensibilité est très inégale.

Les techniques par formation d'iodure de mercure + + ont été expérimentées en détail. Au moment de traiter des principaux tests toxicologiques (voir ce chapitre p. 145), nous exposerons le résultat complet de nos recherches.

L'anneau de biiodure établi par combinaison d'iode et de mercure amalgamé, ensuite sublimé, ne permet pas, dans des conditions simples, d'atteindre une sensibilité supérieure à 0,030 mg. de mercure dans la prise d'essai (Cambar [44]). Cette limite extrême pourrait être légèrement abaissée au moyen d'une longue opération et d'un outillage complexe.

Le réactif de Denigès [76] décèle à la limite et en opérant sur 0,20 cm^3 de solution, 0,015 mg. de mercure.

Le papier au même réactif donne une réaction encore positive avec 0,025 mg. de mercure par centimètre cube,

mais en opérant cette fois sur une goutte normale de liquide. Encore doit-on faire certaines réserves sur cette limite de sensibilité.

La réaction de Merget ne présente aucun des inconvénients signalés dans les méthodes précédentes et en possède en même temps les diverses qualités. Elle est simple, elle est très sensible et absolument spécifique dans les conditions d'expérience précisées par l'auteur. C'est elle que nous avons adoptée en vue de caractériser le mercure. Passant en revue les principaux tests toxicologiques susceptibles d'être réalisés dans le cas d'intoxication mercurielle, nous l'étudierons très complètement. Pour le moment, nous n'en exposons que le principe.

Un fil de cuivre aplati à une extrémité en forme de spatule est immergé dans le liquide mercuriel acidifié à 10 pour 100. Après formation d'amalgame de mercure, la lame est lavée et séchée avec soin. Elle est mise au contact d'un papier imprégné d'un réactif au nitrate d'argent ammoniacal. Les vapeurs de mercure spontanément émises réduisent le sel argentique en argent métallique, et font apparaître sur le papier une tache brune plus ou moins apparente suivant la quantité de mercure. La sensibilité est extrême. Dans des conditions expérimentales toujours rigoureusement identiques, la tache est encore appréciable pour une dose de 0,001 mg. de mercure dans la prise d'essai. Enfin, autres avantages, cette méthode s'adapte étroitement aux premiers temps de la technique de dosage que nous exposons ici. Elle peut fournir, si elle est positive, une pièce à conviction très démonstrative, et de plus permet de fixer, approximativement il est vrai, la quantité de mercure à doser.

III. — Technique proposée

La destruction des matières organiques selon la technique de Vitte (p. 22) est terminée. Elle nous fournit un

liquide clair, légèrement teinté de jaune paille que nous laissons refroidir. Ce liquide de minéralisation contient la totalité, ou à peu près, du mercure dissimulé dans les matières de la prise d'essai.

Un procédé de concentration en vue d'un dosage doit être total. Aussi avons-nous utilisé la précipitation du mercure sous forme de sulfure par barbotage d'un lent courant d'hydrogène sulfuré en milieu légèrement chlorhydrique, procédé très en faveur dans l'analyse toxicologique : Pierpaoli [225], Vitali [303], Kohn-Abrest [157], Schoofs [261]... Le dépôt doit être considéré comme quantitatif par suite de la solubilité extrêmement faible du sulfure de mercure en liqueur très faiblement acide et sulfhydrique à saturation. Mais ce sulfure, malgré sa densité, ne se dépose pas intégralement au fond du récipient où il apparaît, sinon après un temps très long. Ainsi qu'il est facile de s'en assurer par l'expérience, la proportion du sel restant en suspension à l'état colloïdal est d'autant plus importante que la quantité de mercure est plus faible. D'où possibilité de pertes sérieuses si, le temps de sédimentation étant trop réduit, on n'utilise que le précipité déposé à fin d'analyse quantitative.

Certains auteurs signalent ces erreurs et y remédient par l'emploi de corps adsorbants qui, dans leur dépôt, entraînent la partie du sel mercurique non précipitée.

Meillère [194], pour le dosage du plomb, propose l'addition de sulfate de cuivre au liquide à analyser avant le barbotage d'hydrogène sulfuré. De la sorte, le sulfure de cuivre entraîne le sulfure de plomb qui, sans lui, ne précipiterait pas totalement. Pour le mercure, l'usage du même métal adjuvant est préconisé par Raaschou [234], Palme [219], Vitte [305].

L'emploi du cuivre ne nous semble pas souhaitable, sinon pour l'utilisation ultérieure d'une méthode électrolytique spécifique de concentration du mercure. La séparation des deux métaux est alors aisée. Un procédé chimique de

dosage ne peut par la suite se débarrasser de ce métal parasite qu'avec beaucoup de difficultés et encore parfois imparfaitement. L'isolement absolu du mercure nécessite des manipulations délicates et expose à des pertes d'autant plus importantes que le métal est concentré sous un plus faible volume. De plus Booth, Schreiber et Zwick [23, 24] rejettent l'emploi du cuivre, son pouvoir adsorbant étant, selon eux, fort imparfait. Ils préconisent, toujours dans le même but, l'hydrate de manganèse.

Jean [142] précipite le mercure en sulfure par addition à chaud de thiosulfate de sodium. Le précipité est adsorbé par du carbonate de calcium. Bien que l'adsorption soit satisfaisante, cette méthode nous semble difficile à appliquer dans le cas d'un liquide de destruction provenant de matières organiques diverses. La pastille de carbonate de calcium qui contient le sulfure de mercure ne se dissout que d'une façon très incomplète dans l'acide chlorhydrique, par suite de la présence de composés organiques imparfaitement détruits. Il faut une action beaucoup plus énergique pour solubiliser le tout. Encore persiste-t-il souvent un résidu important et gênant.

Une suspension de sulfate de baryum (Broun, Kayser et Sfiras [37]) réunit à des qualités adsorbantes efficaces d'utiles propriétés chimiques : solubilité très faible, activité chimique nulle.

Néanmoins nous avons préféré utiliser un corps adjuvant qui apparaisse au contact même du mercure, et simultanément. L'adsorption devient ainsi maximum. Enfin le corps choisi doit pouvoir être ultérieurement éliminé d'une façon aisée et totale. Peu d'éléments répondent à ces conditions. Après certaines recherches, notre choix s'est fixé sur le cadmium (Rangier et M^lle^ Rabussier [237]). Bien que son sulfure se présente normalement en suspension colloïdale (un dosage diaphanométrique du métal est possible sous cette forme), dans le cas présent et en milieu contenant encore des traces de matières organiques, il peut être

utilisé avec succès. Après barbotage d'hydrogène sulfuré, il suffit de laisser sédimenter le tout pendant vingt-quatre heures. Ce temps de précipitation est long mais nécessaire; rapidité de dépôt et adsorption parfaite étant deux termes inconciliables. Une centrifugation totale et immédiate augmenterait la rapidité de la méthode. Nous ne l'utilisons pas, la plupart des laboratoires n'ayant pas à leur disposition des appareils permettant la centrifugation en une fois d'un important volume de liquide. En l'absence d'une telle possibilité l'opération devient longue et fastidieuse.

Le liquide de minéralisation est neutralisé, ensuite convenablement acidifié à l'acide chlorhydrique. Point n'est besoin ainsi de détruire l'excès de chlore par un courant de gaz sulfureux, ni de chasser ce dernier par une légère ébullition. La technique en est simplifiée et les pertes réduites. L'addition d'acide chlorhydrique doit être faite dans une certaine proportion, la formation de sulfure de cadmium étant fortement influencée par l'acidité du milieu.

L'action de l'hydrogène sulfuré conduit à un dépôt qui n'est ni spécifique, assez nombreux étant les éléments qui précipitent dans ces conditions, ni minéralement pur. Ainsi que l'ont fait remarquer certains auteurs, en particulier Ghigliotto [119], même en l'absence de métaux on obtient un précipité brun, composé de soufre et de matières organiques sulfurées. Ce précipité est d'autant plus abondant que la destruction est moins parfaite. Le procédé décrit dans ce travail conduit à un dépôt assez faible mais toutefois appréciable. Une purification ultérieure est indispensable, surtout en vue d'un dosage.

Après un repos de vingt-quatre heures, sous une légère dépression on siphonne le liquide surnageant. On fait passer la totalité du précipité dans un tube à centrifuger que l'on porte à la centrifugeuse. On obtient ainsi le sulfure de mercure et de cadmium mélangés aux matières organiques sulfurées déjà signalées.

Ce précipité complexe de sulfures va être dissous dans

une quantité déterminée d'eau régale. Mais comme il sera prélevé une certaine partie de la solution pour caractériser le métal, il faut assécher auparavant le dépôt pour connaître avec certitude le volume final. Le tube est égoutté et placé dans un bain-marie chaud (70 à 80° environ). En même temps on fait circuler dans ce tube, au moyen du très simple appareil décrit à la page suivante (voir fig. 1), un courant d'air qui active la dessication du culot de centrifugation. Les robinets R1 et R2 sont entièrement ouverts. Après quinze minutes de ce traitement, l'opération est pratiquement terminée.

On verse alors dans le tube 2 centimètres cubes d'eau régale de composition suivante :

Acide azotique	1 volume
Acide chlorhydrique	2 volumes.

L'attaque a lieu à froid mais lentement. Il est préférable de l'accélérer en plaçant le tube pendant quelques secondes, et à plusieurs reprises, dans un bain-marie non bouillant (60 à 70° environ). Il y a lieu cependant de ne pas prolonger un tel chauffage si l'on veut éviter des pertes. Après quelques minutes de contact (de cinq à dix minutes), centrifuger afin d'éliminer le soufre plus ou moins aggloméré. Si la centrifugation s'effectuait mal, on pourrait jeter dans le tube une légère pincée de sulfate de baryum pulvérisé, agiter et recommencer l'opération. La totalité du mercure, en même temps que du cadmium, est contenue dans le liquide clair surnageant. Celui-ci est alors privé à froid de la majeure partie du gaz sulfhydrique qu'il a dissous à la faveur de l'action de l'eau régale sur les sulfures métalliques ou organiques. Sans cette opération, la lame de cuivre qui doit être plongée dans une partie de ce liquide préalablement dilué, serait superficiellement attaquée avec formation d'une légère couche de sulfure de cuivre. Le dépôt de mercure serait ainsi gêné.

L'hydrogène sulfuré est chassé au moyen d'un petit appareil très simple (voir schéma ci-dessous, fig. 1).

Le tube à centrifuger T contenant le liquide mercuriel acide est soigneusement obturé par un bouchon de caoutchouc laissant passer deux tubes de verre comportant chacun un robinet R1 et R2. Par l'intermédiaire d'un flacon de garde on fait agir la trompe à vide. Au début de l'opé-

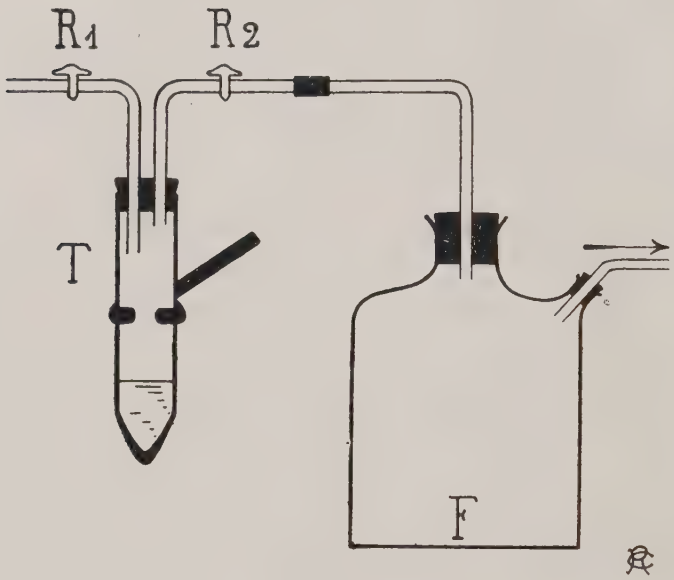


Fig. 1

ration, si R1 était fermé, le dégagement gazeux serait violent et provoquerait des pertes par suite d'une mousse abondante. Il suffit de régler l'entrée d'air par l'ouverture de R1. Il passe ainsi un léger courant d'air qui chasse le gaz sulfhydrique s'échappant du liquide par la faible dépression régnant dans le tube. Progressivement on pourra fermer R1 de plus en plus, l'ouvrir et ainsi de suite. Après quelques minutes il n'est plus perçu dans le tube qu'une très légère odeur sulfurée. Le liquide peut être employé ainsi.

Avec une pipette en prélever 0,5 cm³ que l'on place dans un petit flacon de 8 à 10 centimètres cubes de capacité. Ajouter 4,5 cm³ d'eau distillée et agiter.

L'extrémité d'un fil de cuivre (longueur 7 à 8 centimètres, diamètre 1 millimètre environ) est aplatie au marteau en forme de spatule, de telle façon que la partie modifiée ait 1 centimètre à peu près de longueur et 3 millimètres de largeur. La décaper à l'aide d'acide azotique et la laver à l'eau. L'extrémité non aplatie du fil de cuivre passe au

Fig. 2

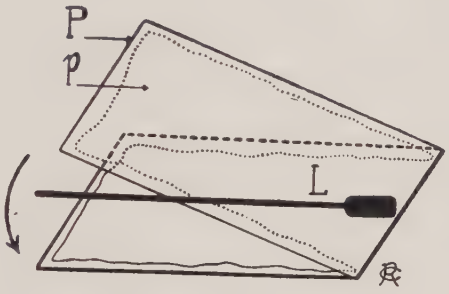


Fig. 3

travers du bouchon servant à obturer le flacon de telle sorte que celui-ci étant bouché, seul 0,5 cm. de la partie aplatie de la lame soit au contact du liquide (voir fig. 2). Attendre ainsi quatre heures. La lame (L) est retirée du flacon, lavée, séchée à l'alcool et à l'éther. Elle est mise indirectement au contact d'un papier (P) imprégné de nitrate d'argent ammoniacal et séché, une légère feuille de papier fin et poreux (p) (type papier à cigarette) séparant la lame du papier réactif. Le tout est fortement comprimé (voir fig. 3). Ce dispositif assure la spécificité de la tache brune que produisent les vapeurs de mercure par réduction du nitrate d'argent en argent métallique.

Rappelons qu'au chapitre « tests toxicologiques » (p. 139), on trouvera la technique exposée plus en détail, ainsi que la formule du réactif.

Si au bout d'une heure le papier réactif ne révèle aucune trace brune, plonger à nouveau l'extrémité aplatie du fil de cuivre dans le liquide du flacon, mais seulement sur une longueur de 2 à 3 millimètres. Attendre vingt-quatre heures. Recommencer l'opération comme il a été dit. La durée de contact de la lame avec le papier de MERGET sera cette fois de quatre heures.

Il est nécessaire d'opérer sur un autre papier réactif, la conservation de celui-ci étant limitée. L'action réductrice des matières cellulosiques du papier lui-même colore lentement en brun de plus en plus foncé la zone imprégnée de réactif. Le cadmium contenu dans la prise d'essai se dépose sur la lame de cuivre en même temps que le mercure. Il n'a aucune action sur le papier réactif mais sa présence rend la réaction moins sensible. Il est en effet facile de s'assurer que pour une quantité identique de mercure, la tache est d'autant moins apparente que la proportion de cadmium est plus élevée, toutes les conditions étant inchangées.

Néanmoins les essais effectués avec des quantités de cadmium identiques à celles que nous trouverons dans l'application de la technique (un quart du cadmium total), dans des conditions de dilution et d'acidité identiques, nous montrent la sensibilité suivante : après plongée de quatre heures dans le liquide et contact de une heure avec le papier de MERGET (longueur de la lame immergée 0,5 cm.) il est possible de déceler très nettement 0,005 mg. de mercure dans la prise d'essai.

Dans le cas de réaction négative, effectuer la seconde opération : plongée de vingt-quatre heures dans le liquide et contact de quatre heures avec le papier réactif pour une longueur de lame immergée de 0,2 cm. à 0,3 cm. La sensibilité devient 0,002 mg. de mercure dans la prise d'essai.

La moindre trace brune sur le papier au contact de la lame de cuivre est signe *indubitable* de la présence de mercure.

Il serait possible, ainsi qu'il a été dit, d'abaisser de tels chiffres par l'élimination du cadmium. L'amélioration provoquée serait faible et grandement compensée par une complication accrue et une durée plus grande de l'opération.

Les doses de mercure indiquées comme sûrement perceptibles sont de l'ordre de toutes celles que l'on trouve dans des cas d'intoxication ou même d'expérience.

Dans le tube à centrifuger primitif, il nous reste les trois quarts de la prise d'essai totale sur lesquels nous nous proposons de doser le mercure dès à présent caractérisé.

CHAPITRE III

DOSAGE DU MERCURE

I. — LES PRINCIPALES MÉTHODES

Il est difficile d'exposer dans un ordre rationnel les très nombreuses méthodes de dosage du mercure que nous propose la littérature scientifique. Leur multiplicité ne permet évidemment pas de les décrire une à une en détail. Par contre, elle nous oblige à les classer en groupes autonomes suivant le principe même qui a présidé à leur élaboration. C'est à ce moment que s'élèvent certaines difficultés.

Il est en effet des méthodes qui empruntent plusieurs types de techniques en vue d'atteindre le but commun recherché. Ainsi, tel procédé de réduction peut doser le mercure à l'état pur par pesée (méthode pondérale), ou encore par iodométrie (méthode volumétrique), enfin après des traitements variés, utiliser des procédés de dosage par comparaison avec des étalons (méthodes colorimétrique ou diaphanométrique). De même un procédé tout d'abord électrolytique peut être poursuivi en vue d'une méthode pondérale (différence de poids de la cathode avant et après l'opération), ou se terminer par un procédé diaphanométrique ou encore par une technique micrométrique (mesure du globule de mercure isolé), etc.

Autant d'exemples qui montrent le caractère par trop artificiel et parfois incorrect, à notre avis, de certaines classifications.

La préoccupation fondamentale étant le dosage du mer-

cure, il est naturel, pensons-nous, d'établir sur le principe de l'opération du dosage lui-même les différents types de techniques décrites. En d'autres termes, il est essentiel et bien plus intéressant de classer les méthodes d'après la façon dont le mercure est dosé, qu'il n'importe de préciser les moyens variés ou étapes intermédiaires souvent très divers mais concourant à un même but, qui l'ont conduit à l'état sous lequel il est soumis au dosage. Nous donnons ainsi à ce dernier terme une signification très stricte en même temps que restreinte : c'est l'ultime opération d'une technique, celle qui traduit par un chiffre la quantité du toxique recherché.

Nous indiquerons ainsi cinq groupes principaux de méthodes :

A. Les méthodes pondérales; la quantité de mercure est déterminée après une ou plusieurs pesées;

B. Les méthodes volumétriques; le dosage s'effectue par addition d'une quantité mesurée de solution titrée, en présence d'un indicateur de fin de réaction;

C. Les méthodes par comparaison avec des étalons; deux types principaux :

Méthodes colorimétriques, le liquide est coloré et limpide;

Méthodes diaphanométriques (ou néphélométriques), le liquide est ou non coloré, en même temps se manifeste un trouble plus ou moins important;

D. Les méthodes dites micrométriques; le mercure est isolé et rassemblé sous la forme d'un globule unique. Le poids de ce globule est déterminé après examen et mesure micrométriques;

E. Dans ce cinquième groupe nous rassemblons certaines techniques encore peu utilisées.

Ce sont : les méthodes électrométriques ou potentiométriques; la présence, de même que la quantité de mercure, sont déterminées par variation de potentiel électrique par rapport à des électrodes étalons;

Les méthodes spectrométriques; l'apparition de certaines

raies caractéristiques du spectre d'étincelle du mercure sert à déceler ce métal dans le liquide d'essai;

Enfin la méthode chromatographique, très spéciale, qui peut être utilisée seulement avec certains sels mercuriels colorés. Elle est basée sur l'adsorption variable de corps très divers par des colonnes adsorbantes d'éléments pulvérisés et convenablement choisis. Il se produit de la sorte des fixations électives à des hauteurs variées de la masse adsorbante.

Ces deux derniers types de méthodes n'ont servi jusqu'ici qu'à une caractérisation du mercure ou de ses sels. Nous les indiquons néanmoins dans ce chapitre, étant susceptibles d'être utilisés en vue d'une recherche quantitative.

La classification totale que nous proposons est la suivante :

- A. Méthodes pondérales
  - dépôt sur métal
    - par simple contact.
    - après électrolyse.
  - après emploi de procédés chimiques
    - réduction
      - sous forme de mercure.
      - sous forme de sel mercuriel minéral.
    - formation de sels minéraux.
    - formation de complexes organiques.
- B. Méthodes volumétriques
  - sous forme de mercure métallique.
  - sous forme de sels minéraux.
  - sous forme de complexes minéraux.
  - sous forme de complexes organiques.
- C. Méthodes par comparaison
  - colorimétriques.
  - diaphanométriques (ou néphélométriques).
- D. Méthodes micrométriques.
- E. Méthodes diverses : électrométriques, spectrographiques, chromatographiques.

A. — Méthodes pondérales

Les procédés d'amalgamation au moyen d'un simple contact, même prolongé, d'un fragment de métal avec le liquide mercuriel ne peuvent être retenus en vue d'un dosage du mercure. Dans de semblables conditions en effet, la totalité des ions $Hg++$ du liquide ne se dépose pas, mais seulement une certaine proportion de ceux-ci. Nous avons déjà fait remarquer qu'à de très rares exceptions près, un tel procédé a presque exclusivement servi à caractériser et non à doser le mercure.

Pour que le dépôt sur un métal choisi se prête à une opération quantitative, il faut que celui-ci soit très divisé au sein du liquide à examiner, ou encore que le mercure lui-même soit déjà sous une forme réduite, à l'état métallique. De la sorte l'amalgamation est grandement facilitée.

Nous trouvons ainsi la technique de François [101] qui utilise le zinc pulvérulent en milieu légèrement acide. L'amalgamation terminée et le zinc éliminé, il reste un globule de mercure que l'on pèse.

D'autre part indiquons les procédés de Farup [93], Oppenheim [216], Schumacher et Yung [264], Werder [309], Beckers [18], Burgi [41], Fabre [90]. Avec quelques variantes de détail selon les auteurs, le principe est le suivant : le mercure est réduit à l'état métallique par le chlorure d'étain II. On filtre sur creuset de Gooch à amiante dorée (amiante lavée, imprégnée de chlorure d'or, calcinée). Le mercure est retenu. Son poids est déterminé par pesée du creuset préalablement taré.

Contrairement aux procédés d'amalgamation par simple contact, les techniques électrolytiques produisent un dépôt quantitatif susceptible de fournir des résultats relativement exacts. Nous ne voulons pas exposer en détail tous les travaux rencontrés s'y rapportant mais seulement les faits essentiels.

Schneider, en 1860 [260], semble avoir été le premier à utiliser un procédé électrolytique, lequel il est vrai, ne servait qu'en vue d'une recherche qualitative. L'anode était en platine et la cathode en or. Une batterie de cinq piles de Smée fournissait la force électro-motrice.

Cathelineau, en 1890 [48], met au point un dosage électrolytique pratique du mercure.

Depuis lors les techniques ont été très variées. L'appareillage utilisé, qu'il soit de Riche, de Classen, de Herpin, de Luckow, de Danger et Flandin,... présente toujours les mêmes caractères fondamentaux. Quant aux conditions électriques elles-mêmes, ou à la composition du milieu à électrolyser, les techniques sont variables. Elles fournissent à ce sujet tous les renseignements désirés. Un point important à signaler est le choix de la cathode.

Les cathodes ont été en cuivre (Palme [219], Richards et Singer [240]) ou en cuivre argenté avec anode, soit de graphite (Guzman et Pock [127]), soit de platine (Guzman et Raneano [128]); ou encore en platine (Perkin [221], James et Fife [138]), en platine doré (Jolles [147], Verdino [299], Rutgers [252]. Enoch [88] a utilisé une cathode constituée par une spirale de platine cuivré.

Plus généralement la cathode est en or : Wolff [312], Schumm [265], Brasse [31], Buchtala [40], Lomholt et Christiansen [176], de Meens [66]. Un électrode cathodique en or fournit d'ailleurs des dépôts plus adhérents (Jacquemain et Devillers [136]).

L'opération électrolytique terminée, la quantité de mercure se mesure par la différence entre les poids de la cathode avant et après amalgamation. Il existe de nombreuses causes d'erreurs que signalent Boundzynski [30], Jacquemain et Devillers [136], Borelli [27], en même temps qu'ils indiquent les moyens d'y remédier.

Signalons ces principales erreurs : erreurs par défaut, par suite de l'attaque de l'électrode, ou par volatilisation d'une certaine quantité de mercure si la pesée est trop

tardive; erreurs en excès par la présence de dépôts étrangers (matières organiques, métaux parasites ou sels métalliques : par exemple apparition de cadmium dans le cas d'amalgamation par le zinc ou de chlorure cuivrique si le cuivre est utilisé en milieu chlorhydrique).

L'emploi de certains procédés chimiques de réduction permet d'obtenir le mercure à l'état métallique. Il suffit de le séparer et de le peser. La simplicité de la méthode a tenté quelques auteurs.

Howard et Bernard [134] utilisent l'acide hypophosphoreux (Jean [143]), de même que Bennet [20], Moser et Niessner [204], mais ces deux derniers opèrent en milieu chlorhydrique. En solution acide également, l'hypophosphite de sodium est préconisé par Rosendahl [245] alors que Winkler [310] utilise l'hypophosphite de calcium. Rose [244] a montré qu'il peut y avoir des erreurs par suite de l'arrêt plus ou moins partiel de la réduction au stade mercureux. Le degré d'acidité du milieu doit être précisé.

La difficulté d'une réduction totale au stade mercurique a été le point de départ d'une méthode de dosage pondéral du mercure sous forme de sel mercureux pratiquement insoluble, le chlorure mercureux. La réaction a été en effet très bien régularisée par Vanino et Treubert [298], ensuite par Cattelain [49, 50].

Jean [141], Fabre [91], pour les doses assez importantes de mercure, emploient le chlorure d'étain II, de même que certains auteurs d'anciens manuels de toxicologie.

Le précipité de mercure peut de même être produit par l'action de l'eau oxygénée, à chaud et en milieu sodique en excès : Kolb [158], Archetti [5], Jean [140], ou en présence d'ammoniaque : Kolb et Feldhofen [159].

Duccini [85] a montré les propriétés réductrices des sels d'hydrazine; Devin et Jannach [80] également, tout en y ajoutant l'étude des sels d'hydroxylamine (milieu ammoniacal).

Rauscher [238] utilise la mono-éthanolamine à chaud.

Tous les auteurs précédents dosent le mercure après sa réduction à l'état métallique, pondéralement. Un même dosage pondéral peut également s'effectuer sous la forme soit de sels minéraux, soit de complexes organiques.

Un certain nombre de manuels anciens recommandent de transformer le mercure en sulfure, forme sous laquelle s'effectue le dosage par pesée. Plus récemment, la même technique est utilisée par Siebert [268], Dick [81], Nagase et Tada [206].

Liversedge [174] précipite le mercure sous la forme d'iodure mercurique, l'action dissolvante de l'excès d'iodure de potassium utilisé étant inhibée par une acidité phosphorique.

Meillère [192] extrait le sel mercurique par l'éther sulfurique ou l'éther acétique, et pèse le résidu après évaporation du solvant.

Spacu G. et P. [275] dosent le métal sous forme d'iodate mercurique insoluble après action d'une solution d'iodate alcalin.

Il est évident que l'intérêt de telles méthodes est d'obtenir un précipité lourd dans la composition duquel le mercure n'entre que dans une très faible proportion. C'est ainsi qu'ont été utilisés des précipités de sulfocyanures complexes : sulfocyanure double de mercure et de cobalt (Augusti [8]), sulfocyanure double de mercure et de zinc (Jamieson [139]).

Mahr [183] précipite le mercure sous la forme de reineckate de mercure, complexe de mercure, de sulfocyanure d'ammonium et de chrome. Du poids de sel obtenu il est facile de déduire directement la quantité de métal ou encore, après calcination, par rapport au poids d'oxyde de chrome résiduel.

Spacu et Dick [273] utilisent une combinaison de dichromate d'ammonium, de pyridine et de mercure de la forme : (Hg $Pyridine_2$) Cr_2O_7.

Spacu et Suciu [277] se servent également d'un complexe formé à partir du sel mercurique, d'iodure de potassium, d'éthylène diamine et d'un sel de cuivre. Ce précipité aurait la formule suivante : HgI_4 ($CuEn_2$). (En = Ethylène diamine.) Ce dernier complexe est particulièrement avantageux au point de vue analyse pondérale, puisque son poids est environ cinq fois plus fort que le poids de mercure entrant dans sa composition. Cette technique a été reprise par Reimers [239], Sandin et Morgolis [256], qui nous assurent de l'exactitude des résultats qu'elle fournit.

B. — Méthodes volumétriques

Après sa réduction sous forme métallique, le mercure peut être dosé volumétriquement par iodométrie. Le métal est traité par un excès d'iode qui le transforme en iodomercurate alcalin. L'iode non utilisé est titré ensuite.

Avec quelques modifications particulières dues principalement à des modes variés d'apport du métalloïde, ce principe de dosage a été utilisé par Rupp [247], Rupp et Krauss [249], Rupp et Lehmann [250], Jean [144, 145], Robinson [242], Broun, Kayser et Sfiras [37], François [103],...

Fleury et Marque [99] ont étudié l'action de divers oxydants sur le mercure réduit. L'oxydation peut être ainsi effectuée au moyen soit de permanganate de potassium en milieu sulfurique, soit de l'alun ferrico-potassique (milieu chlorhydrique), soit enfin de réactif phospho-molybdique de Fontès et Thivolle. Le dosage se fait au moyen d'une solution titrée de permanganate de potassium.

Sous la forme de sel minéral, Personne [222], en 1863, établit l'une des premières méthodes de dosage volumétrique du mercure. Le métal est amené sous forme de sublimé et traité par une solution titrée d'iodure de potassium (formation d'iodomercurate incolore). L'apparition d'une légère coloration rouge indique la fin de la réaction.

Presque à la même époque se place un travail identique de Fresenius [110]. Denigès [68] régularise plus tard cette réaction, principalement pour les fortes dilutions qui produisent une dissociation du complexe iodomercurique en ses constituants.

Sous forme de sublimé, Andrews [3] dose le mercure au moyen de l'acide cyanhydrique. La réaction fait apparaître de l'acide chlorhydrique d'une façon quantitative, lequel est titré en présence de p. nitrophénol.

Hempel [132], Beckurts et Nehring [19], Chateau [55] réduisent le sel mercurique (Cl_2Hg) à l'état de sel mercureux (Cl_2Hg_2) par l'emploi de sel ferreux. Ils ajoutent ensuite un excès connu d'une solution iodo-iodurée, excès qui est lui-même dosé en fin d'opération par iodométrie.

C'est également par une solution titrée de thiosulfate de sodium que Spacu G. et P. [275] dosent l'iode dégagé par un mélange d'iodure de potassium et d'iodate de mercure en milieu acide. L'iodate de mercure provient de l'action d'une solution d'iodate alcalin sur le liquide mercuriel soumis à l'analyse.

Enfin Laborde [164] ajoute à la prise d'essai une solution chlorhydrique de chlorure d'étain II. Le mercure est réduit tout d'abord au stade mercureux (couleur blanche du calomel). L'apparition d'une teinte grisâtre due au mercure métallique indique la fin du dosage. Une technique voisine est indiquée par Namias [207].

Augusti [9] précipite le mercure sous la forme d'un complexe essentiellement minéral : chromate jaune de mercuri-ammonium. Ce sel dissous dans de l'iodure de potassium ou du thiosulfate de sodium libère quantitativement une certaine proportion d'alcali. Le dosage se termine donc au moyen d'un acide titré.

Denigès [69, 75] met au point une méthode de dosage du mercure par cyano-argentimétrie. En milieu ammoniacal l'addition d'un excès connu de cyanure de potassium

transforme le mercure en sel complexe. L'excès de cyanure est dosé par une solution titrée de nitrate d'argent en présence d'iodure de potassium comme indicateur. Cette méthode est reprise par Bauer [17], Chateau [56]. Colombier [59] la sensibilise par dilution des solutions titrées utilisées.

Rupp [247] dose le mercure sous forme de sulfocyanure au moyen d'une solution titrée de sulfocyanure d'ammonium; indicateur : alun de fer. La même technique est reprise par Rupp et Nöll [251], Young et Taylor [316], Schulek et Floderer [262], par Stschigol [290] et par Brindle et Waterhouse [35]. Le mercure est réduit en liqueur alcaline soit par la glycérine (Stschigol [289]), soit par l'aldéhyde formique. Le précipité est ensuite dissous dans l'acide azotique. Robertson [241] utilise un sulfocyanure double de zinc et de mercure par addition d'un sel de zinc et d'un excès, dosé par la suite, de sulfocyanure d'ammonium.

La méthode mercurimétrique de Votocek et Kasparek [307] comporte l'addition au sel mercurique d'une solution de nitroprussiate de sodium qui produit un trouble blanc de nitroprussiate de mercure. Une solution titrée de chlorure de sodium est ajoutée peu à peu jusqu'à clarification du liquide. Cette méthode a reçu de nombreuses applications de la part de Jonesco-Matiu [148] et de Jonesco-Matiu et Mme Popesco [149].

Pour terminer cette longue énumération des principales méthodes volumétriques, indiquons les procédés de Mahr [183], de Furman et State [113] et de Oddo [213].

Mahr précipite le mercure sous forme de reineckate de mercure, sel complexe contenant en particulier du chrome. Ce dernier métal, transformé en chromate alcalin, peut être dosé ensuite par iodométrie. Il est facile de déduire du résultat la teneur en mercure de la prise d'essai.

Furman et State concentrent le mercure par l'emploi d'un dichromate alcalin et de pyridine : complexe de la

forme Cr_2O_7 ($HgPy_2$), Py = pyridine. Le précipité isolé est dissous et l'ion $Cr_2O_7^{--}$ est dosé par iodométrie.

Enfin Oddo traite la solution mercurielle par de la diphényl-carbazide laquelle fournit une coloration bleue par formation d'un complexe organo-mercuriel soluble. On ajoute peu à peu une solution titrée de chlorure de sodium dont un excès fait disparaître la coloration primitivement apparue.

C. — Méthodes par comparaison

Nous groupons ici toutes les techniques qui dosent le mercure par comparaison avec des étalons établis dans des conditions expérimentales identiques à celles de la prise d'essai.

Deux types principaux de ces méthodes peuvent être retenus :

1° *Par colorimétrie.*— Le mercure est conduit sous forme de composé soluble et coloré. Le dosage s'effectue par rapport à une solution étalon avec ou sans colorimètre.

2° *Par diaphanométrie. — a)* Le liquide est trouble et d'aspect coloré. Autrement dit, le corps formé en vue du dosage est coloré mais insoluble dans le milieu choisi. L'examen le plus aisé et le plus sûr sera fait directement, à égalité de volume, par rapport à une gamme étalon.

b) Le composé insoluble formé est de teinte neutre et en suspension dans un liquide incolore. L'examen direct est également recommandé, l'état colloïdal de la suspension ne permettant pas, soit de transvaser la liqueur, soit de la diluer sans modifier le louche à examiner et sans, de ce fait, troubler le dosage. Ce dernier s'effectue, comme dans le cas précédent, par comparaison avec une gamme étalon.

1° La diphényl-carbazide préconisée par Cazeneuve en 1900 [51, 52, 53], a été utilisée depuis par un certain nombre de chercheurs. La coloration bleu pensée produite au contact d'un sel de mercure fournit un excellent moyen

de dosage colorimétrique. D'une façon générale le réactif s'utilise en solution alcoolique. Nous trouvons ainsi les noms de Duret [86], Feigl et Neuber [94], Stock et Polland [286], Scott [266], Thilenino et Winzer [293], Stock et Zimmermann [287]. Dans le même ordre d'idée, Fischer [95], Fischer et Leopoldi [96] utilisent la dithizone (diphényl-thio-carbazone) en solution de sulfure de carbone.

Signalons à nouveau ici la réaction de Ciocalteu et M^lle^ Titei [58] : réduction indirecte par le mercure du réactif phospho-molybdo-tungstique avec production d'une coloration bleue. Dans ce cas encore une appréciation quantitative est possible, l'intensité de la coloration variant proportionnellement aux doses de mercure.

A partir du liquide mercuriel à doser, Bouilloux [29] préconise la formation d'iodomercurate de tétraméthylthionine, corps stable et insoluble qui libère son colorant (bleu de méthylène) en quantité proportionnelle à la dose de mercure mise à son contact. Ce composé est de la forme : I_2Hg (B, HI)^2, B = Bleu de méthylène. On dose par comparaison colorimétrique. La sensibilité est grande et la spécificité assez bonne.

2° En vue d'une méthode diaphanométrique de dosage la transformation du mercure en une suspension de sulfure colloïdal a tenté certains auteurs. Mais la stabilité d'un tel état physique est éphémère et imparfaite, ce qui nécessite l'addition d'un corps stabilisateur ou d'un colloïde protecteur. Dans ces conditions l'examen par comparaison avec des étalons peut être prolongé quelque temps d'une façon satisfaisante. Néanmoins Jolles [147], Vignon [300] effectuent leur dosage directement.

Heinzelmann [131] utilise comme stabilisant l'acide acétique. Procter et Seymour [233] par contre préconisent l'acide formique ou l'acide citrique. Antenrieth et Montigny [4] se servent de gélatine pour « protéger » l'état

colloïdal du sulfure de mercure à doser, alors que dans le même but Kohn-Abrest [157], Maingard [184] emploient la gomme arabique.

Rangier et Mlle Rabussier [237] mettent au point une méthode diaphanométrique de dosage du mercure en utilisant la réaction de Nessler inversée (formation de complexes iodo-ammoniés du mercure). Pollet [229] recommande ce moyen de dosage. Nous avons repris et étudié en détail cette réaction ainsi que le dosage qu'elle permet d'effectuer. Nous en avons précisé les conditions optima, les limites, les résultats.

Les dosages par formation d'un trouble blanchâtre apparaissant dans un liquide incolore sont peu nombreux. Indiquons le procédé de Carracido [47] : le mercure sous forme de chlorure mercurique est traité par quelques gouttes d'une solution ammoniacale. Une plage opalescente apparaît au contact des deux liquides par formation de composés chloro-ammoniés mercuriels. Le dosage s'effectue par simple comparaison.

Golse et Jean [124], ensuite Ssinjakowa [280] transforment le mercure en iodomercurate d'alcaloïde insoluble dont la présence se traduit par un louche plus ou moins accentué suivant la quantité de métal à doser.

Labat [161] réduit le mercure au moyen de l'hydrosulfite sodico-zincique. Ce réactif détermine l'apparition d'un léger trouble en présence de mercure.

Ces deux dernières méthodes, très sensibles, ont également fait l'objet d'une étude détaillée de notre part.

Pour terminer l'exposé des méthodes de dosage par comparaison les plus importantes, signalons les procédés de Delaunay [65] et de Vitte [305].

Delaunay dose le mercure par comparaison d'anneaux d'iodure mercurique établis dans des conditions identiques pour la prise d'essai et pour des quantités déterminées de métal. D'après l'auteur, la sensibilité obtenue serait très grande.

Vitte effectue de même une appréciation quantitative de très faibles doses de mercure au moyen des taches produites sur le papier réactif de Merget, papier au nitrate d'argent ammoniacal. La technique indiquée est ici aussi très sensible.

D. — Méthodes utilisant le micromètre (dites micrométriques)

Ces méthodes sont parmi les plus récentes de toutes celles proposées en vue du dosage d'infimes quantités de mercure. Toutes se réduisent, en principe, à une opération simple : isoler le mercure sous forme d'un globule métallique unique dont on détermine indirectement le poids. Elles ont donc quelques analogies avec les méthodes pondérales dans le groupe desquelles on pourrait pratiquement les ranger. Néanmoins leur technique spéciale doit les faire exposer d'une façon autonome.

Raaschou [234] transforme le métal en sulfure. A partir de ce sel le mercure est distillé au contact de chromate de plomb et rassemblé en une masse unique. Le diamètre du globule ainsi isolé est mesuré sur un micromètre. Son poids est enfin calculé au moyen d'une formule mathématique simple.

Booth, Schreiber et Zwick [23, 24] utilisent le même procédé mais concentrent le mercure dans un tube bien calibré. De la hauteur de la petite colonne de mercure on détermine son poids grâce à une courbe d'étalonnage préalablement établie.

Bodnar et Szep [22] indiquent une méthode dérivée de celle de Raaschou, mais dans laquelle le mercure se dépose par amalgamation sur un fil de fer. Le métal est ensuite isolé par chauffage de l'amalgame, concentré en un seul globule en présence d'alcool, centrifugé, enfin mesuré.

Après électrolyse et au moyen d'une technique à peu près identique, Stock et Lux [284] isolent le mercure en

un globule unique dont ils déterminent le poids. Opèrent d'une façon semblable Stock et Cucuel [283], Rojah et Hans Wieder [243], Stock [282], Stock et Neuenschwander [285].

Toutes ces méthodes seraient sensibles à quelques millièmes de milligramme. Le poids du globule de mercure est établi d'après certaines formules. Toutes répondent à l'égalité fondamentale : Poids = Densité × Volume.

Indiquons, par exemple, la formule proposée par Raaschou : $P = 13{,}551 \times 1/6\ \pi\ D^3$, dans laquelle P représente le poids de la gouttelette de mercure, et D son diamètre mesuré sur le micromètre; ou encore celle de Rojah et Hans Wieder, légèrement différente : $P = \frac{8{,}096}{10^6} \times D^3$ (P est le poids exprimé ici en millièmes de milligramme, D restant le diamètre).

E. — Derniers groupes de méthodes

Les méthodes que nous rassemblons ici n'ont pas encore reçu d'applications vraiment toxicologiques, mais seulement analytiques en milieu minéral.

Les techniques électrométriques (ou potentiométriques) sont très peu nombreuses. Elles ne présentent une certaine exactitude que si le métal à doser est rigoureusement seul dans le liquide à examiner. La moindre impureté occasionne de fortes erreurs. De là, la difficulté d'appliquer un tel procédé dans un dosage toxicologique.

Michalski [198] utilise des électrodes en platine, le liquide étalon étant une solution iodo-iodurée. De la différence de potentiel accusée par le galvanomètre on peut évaluer la quantité de mercure à doser. Cette méthode peut s'appliquer avec succès dans le cas des solutions étendues.

Spacu G. et P. [276] dosent les sels mercureux sous la forme d'iodate mercureux, le liquide au contact avec l'élec-

trode de comparaison étant une solution d'iodate mercureux (environ 0,1 N dissous dans de l'alcool à 30°) et d'iodate de potassium de même titre, 0,1 N environ. Les électrodes sont en fil de platine amalgamé.

Spacu G. et Margulescu [274] enfin, utilisent un sel complexe déjà rencontré dans l'exposé des méthodes pondérales, difficilement soluble dans l'eau, et de la forme : HgI_4 $(CuEn_2)^3$, (En = éthylène diamine).

Les remarques précédemment énoncées s'appliquent de même aux méthodes spectrométriques. Le spectre de la flamme du mercure comprend une dizaine de raies importantes (Carnot [46]), depuis 0,6154 μ jusqu'à 0,4047 μ. Leur repérage permet une excellente analyse qualitative du métal (Kendall [152]). Sannié et Poremski [257], après microélectrolyse, opèrent un dosage par spectrographie, au moyen d'une gamme de spectres de comparaison.

Quant aux méthodes chromatographiques, dont on trouvera une excellente mise au point générale faite par Lederer [169], elles n'ont pas encore reçu d'applications bien nettes dans le cas du mercure. Elles pourraient néanmoins être utilisées pour certaines solutions mercurielles colorées, par exemple : sel de la dibromo-oxymercurifluorescéine.

II. — RECHERCHES PERSONNELLES

Comment, après un tel exposé et une semblable diversité de méthodes de dosage, ne pas être perplexe pour l'adoption de l'une d'entre elles ? Le choix devient cependant relativement aisé et sûr si l'on tient compte de la quantité de métal à doser plutôt que de l'opération elle-même.

Souvent toxicologie et chimie analytique minérale utilisent les mêmes réactions ou des techniques voisines. Elles diffèrent d'une façon profonde quant aux doses de métal qu'elles se proposent d'apprécier ou de définir. Le milligramme qui est pour le toxicologue une dose importante

est, pour le chimiste, une quantité très faible sinon parfois négligeable. Aussi diverses techniques très satisfaisantes dans certaines expériences faites sur quelques centigrammes de toxique, se montrent-elles décevantes, souvent impuissantes, devant des quantités vraiment toxicologiques, si nous pouvons nous permettre cette expression. Ajoutons à cette difficulté, insoluble parce que inhérente au sujet de travail lui-même, celle non moins importante ni malaisée à résoudre que provoque la présence de matières organiques. Leur élimination totale, impossible à effectuer dans le cas du mercure par suite de l'importance des pertes provoquées, fait apparaître des conditions particulières de dosage.

Il doit être tenu compte de ces faits essentiels pour le choix ou l'établissement d'une technique de recherche quantitative. Et si, quelquefois, dans l'application de divers procédés, on rencontre maintes difficultés plus ou moins sérieuses, c'est que certaines d'entre elles ont été incomplètement élucidées ou que, d'une façon générale, les préoccupations fondamentales exposées ont été négligées.

A. — Sur les méthodes pondérales

Nous avons déjà vu qu'un dosage pondéral peut s'effectuer, soit sur le mercure lui-même, soit sur l'un de ses sels minéraux, soit enfin par l'intermédiaire de complexes organiques mercuriels. De toute façon, l'opération de la pesée provoque des erreurs inévitables et d'autant plus importantes que les doses de toxique deviennent minimes. L'appareillage lui-même dont on peut disposer conditionne l'emploi de semblables méthodes. La sensibilité de 0,1 mg. doit être considérée comme extrême dans la plupart des cas. On conçoit alors l'application difficile à des doses toxicologiques.

D'autres difficultés sont à signaler, principalement dans le cas d'électrolyse. En même temps que le mercure, le

dépôt électrolytique contient souvent certains métaux étrangers malgré l'emploi d'un voltage optimum assurant théoriquement la spécificité de l'opération. Mais la principale cause d'erreur réside dans la présence sur la cathode d'une quantité variable de matières organiques provenant de la destruction nécessairement incomplète. La légère odeur empyreumatique dégagée par l'électrode cathodique chauffée en est la preuve même. Nous avons maintes fois constaté qu'un tel dépôt parasite provoque des erreurs importantes.

Le procédé pondéral le meilleur, tant au point de vue pureté du précipité soumis à la pesée que des erreurs que détermine cette dernière opération, est celui utilisant divers complexes organo-mercuriels. Le métal ainsi engagé n'entre que dans une faible proportion du poids total du précipité. La sensibilité en est accrue et les erreurs réduites.

Le complexe de Spacu et Dick, de la forme $[HgPy_2]$ Cr_2O_7 (Py = pyridine, C_5H_5N), ne contient que 34,8 pour 100 de mercure. Encore plus avantageux sont les procédés de Mahr au reineckate de mercure : $Hg\left[Cr\begin{matrix}(CNS)^4\\(NH_3)^2\end{matrix}\right]^2$ dans lequel le mercure n'est compris que pour 23,9 pour 100 du total, et de Spacu et Suciu : HgI_4 $[CuEn_2]$ (En = éthylène diamine, $NH_2 - CH_2 - CH_2 - NH_2$). Dans ce complexe le mercure n'entre que dans la proportion de 22,4 pour 100.

L'essai de ce dernier procédé nous a fourni de bons résultats. Le précipité se forme très facilement, il est d'une grande stabilité et pratiquement insoluble dans les conditions de sa formation. Malgré tous ces avantages, cette méthode ne permet pas, par des moyens de pesée normale, d'atteindre des doses de mercure très faibles ainsi qu'il est parfois nécessaire. En effet, si l'on considère que 0,2 mg. est la limite normale de sensibilité des appareils d'*usage courant,* cette quantité correspond à 0,045 mg. de mercure. Dans les cas d'analyses biologiques, il arrive souvent que la prise d'essai ne contient pas une dose semblable de métal toxique,

B. — Sur les méthodes au micromètre

Ces méthodes, par leur sensibilité, semblent alors devoir venir au secours des procédés pondéraux difficiles à utiliser. Elles n'en sont d'ailleurs qu'une variante grâce à l'artifice d'un calcul mathématique. L'originale simplicité de leur principe nous a incité à en faire l'essai.

A vrai dire, extraire et rassembler en une masse unique la totalité du mercure isolé, mesurer ensuite au microscope le diamètre de ce globule et en déduire le poids par une formule mathématique, sont autant d'opérations dont l'exécution est délicate. A notre avis, à trois phases successives de la méthode des erreurs peuvent se produire : au point de vue chimique, d'une part dans le rassemblement de la totalité du mercure, d'autre part au cours de son agglomération en une masse unique; au point de vue physique, dans la mesure microscopique du diamètre du globule métallique.

La concentration du mercure à l'état métallique peut être faite par des procédés chimiques : distillation du métal par chauffage du sel mercuriel en présence de chromate de plomb, ou de magnésie, ou de chaux,... ou encore par des méthodes électrolytiques. Ces dernières sont préférables, elles occasionnent en effet des pertes moindres, principalement si le mercure est en très faible quantité.

A partir du dépôt métallique sur l'électrode cathodique on sépare le métal en une masse unique. Les erreurs peuvent alors devenir importantes. Il est difficile de sublimer le mercure sur une faible étendue d'un tube de verre froid et aussi de rassembler ce dépôt si finement divisé en un seul globule. En effet, de très fines particules restent adhérentes aux parois de verre, même après une forte agitation. Il est nécessaire de centrifuger rapidement et encore souvent cette opération ne précipite-t-elle pas tout le mercure au fond du tube. L'examen microscopique le

prouve aisément. Certains auteurs : Raaschou [234], Booth, Schreiber et Zwick [23, 24] utilisent de l'acide chlorhydrique très dilué en vue de faciliter la concentration du métal en une seule masse. Ce procédé doit être déconseillé car, même dilué au dixième ou au vingtième, cet acide peut dissoudre certaines des plus fines particules de mercure par suite de l'énorme surface de contact sur laquelle il agit. Nous avons souvent mis en évidence cette action perturbatrice. Il est préférable d'employer simplement de l'alcool et une centrifugation immédiate et énergique. La difficulté est ainsi réduite mais n'en existe pas moins.

Enfin, la mesure du diamètre du globule isolé, et en conséquence la détermination de son poids, appelle certaines réserves.

Connaissant la densité du mercure, il est facile d'obtenir le poids d'un globule de métal si son volume peut être déterminé ($P = V.D$). La forme d'une gouttelette de mercure étant regardée comme sphérique, son volume répond à la formule : $V = 1/6\ \pi\ D^3$ (D représente le diamètre de cette gouttelette). Et c'est ainsi que par l'expression : $P = 13{,}552 \times 1/6\ \pi\ D^3$, il est possible de connaître le poids d'une masse de mercure absolument inappréciable par dosage pondéral. Pour de très petits globules de mercure il est permis de considérer leur forme comme exactement sphérique. En effet, l'action des forces de tension superficielle est alors nettement supérieure à l'effet, négligeable, de leur propre poids, lequel tend à déformer le globule par un léger écrasement sur son support, et à lui donner une forme plus ou moins lenticulaire. Si la masse de mercure devient plus importante, son poids augmente, et dès ce moment, la résultante des forces de pesanteur et de tension superficielle s'incline de plus en plus sur la verticale. Le poids l'emporte alors sur les actions de surface et l'on observe une déformation de la gouttelette perdant sa sphéricité regardée jusqu'ici comme parfaite.

Il y a lieu également de se méfier des impuretés diverses,

en particulier d'une légère oxydation de surface, qui pourraient apporter des modifications de la forme, et de là, des erreurs sur l'appréciation du poids du globule.

Si ce globule n'est plus exactement sphérique, et il l'est d'autant moins que son poids augmente, la formule $P = 13{,}552 \times 1/6\ \pi\ D^3$ ne peut s'appliquer avec sûreté et devient inexacte. La mesure du diamètre comporte une erreur par excès et ne peut plus convenir pour l'expression d'une formule mathématique simple. Des corrections soustractives d'importance variable suivant la masse du mercure seraient nécessaires. Pratiquement, et le plus souvent par suite de la très faible dimension du globule isolé, on néglige de telles causes d'erreurs en regardant cette masse comme idéalement sphérique. Pour l'application rigoureuse de la méthode, il serait donc nécessaire d'indiquer les limites entre lesquelles elle est utilisable et, celles-ci dépassées, de préciser les corrections à apporter.

Ces techniques sont capables d'atteindre une grande sensibilité. Nous avons pu constater que le mercure isolé est encore appréciable pour des doses de 0,020 mg. Certains auteurs indiquent même une limite inférieure plus satisfaisante, de l'ordre de quelques gammas. Néanmoins par ces procédés, le dosage de quantités infimes de métal ne peut s'effectuer avec quelque sûreté qu'avec une très grande maîtrise de la technique due seulement à une longue expérimentation préalable.

C. — Sur les méthodes volumétriques

Les principales méthodes volumétriques ou par comparaison ont fourni des résultats plus intéressants, parce que d'un usage plus pratique et plus sûr. Certes, les procédés volumétriques manquent pour la plupart de sensibilité et leur application à un dosage toxicologique est souvent difficile. Pour avoir la certitude de doser le mercure de la prise d'essai et seulement ce métal, il faut l'isoler à l'état

pur, avant d'opérer le dosage. Le procédé qui, à notre avis, doit être préféré, est celui utilisant l'action d'un excès d'iode sur le mercure réduit. Le titrage s'effectue au moyen d'une solution de thiosulfate de sodium. Nous avons étudié avec soin cette technique dont le principe même est très fréquemment employé. Elle fournit de bons résultats pour des quantités importantes de mercure : environ 1 milligramme. Jusqu'à 0,6-0,7 mg. de métal dans la prise d'essai elle est satisfaisante. Au-dessous de ces doses les erreurs deviennent importantes.

Il faut utiliser une autre technique pour l'appréciation de quantités moindres. Nous nous sommes adressé pour cela aux méthodes par comparaison.

D. — Sur les méthodes par comparaison

La diphényl-carbazide ou la dithizone (diphényl-thiocarbazone) se prêtent remarquablement à un dosage colorimétrique du mercure. Au contact de la diphényl-carbazide de formule $CO<^{NH\text{-}NH\text{-}C_6H_5}_{NH\text{-}NH\text{-}C_6H_5}$ le sel mercurique est réduit en sel mercureux, tout en transformant la diphényl-carbazide en diphényl-carbazone, de constitution chimique : $CO<^{N = N\text{-}C_6H_5}_{NH\text{-}NH\text{-}C_6H_5}$. Un atome de mercure (Hg +) se substitue alors aux deux atomes d'hydrogène des deux groupements NH pour constituer un complexe organo-mercuriel de couleur bleu pensée et de constitution :

$$CO<^{N = N\text{-}C_6H_5}_{N - N\text{-}C_6H_5}$$
$$\quad\quad\quad

dans des conditions identiques (également avec la dithizone) des colorations voisines et parasites. La présence de très faibles quantités d'éléments étrangers modifie la teinte mercurielle et perturbe le dosage. De plus, ces procédés, s'ils sont capables d'apprécier des doses infimes de mercure, ne sont pas extrêmement sensibles et ne peuvent atteindre les quantités les plus minimes, de l'ordre de quelques gammas. Laqueur [167], dès 1902, signalait ce défaut.

Doser le mercure par comparaison d'anneaux d'iodure mercurique établis dans des conditions aussi rigoureusement identiques que possible nous semble comporter des difficultés insurmontables : pertes de mercure par volatilisation, irrégularité et étendue variables du dépôt, conditions mêmes de sa formation... Combien d'essais effectués nous ont amplement prouvé l'exactitude d'une semblable affirmation ! Seul peut être utilisé avec quelque chance d'exactitude un outillage assurant automatiquement la formation de ces anneaux : Delaunay [65]. Ainsi sont supprimées ou simplement atténuées les variations de technique inévitablement dues à l'expérimentateur lui-même, et qui modifient si fortement l'aspect de l'anneau à doser. La complexité d'un tel appareil rend son emploi pratique difficile. Les résultats qu'il atteint ne sont pas supérieurs à ceux obtenus au moyen de méthodes de dosage différentes, plus simples et en cela préférables.

Aux méthodes diaphanométriques utilisant une suspension colloïdale de sulfure de mercure, nous avons trouvé les défauts déjà signalés : absence de spécificité et sensibilité limitée. Cette dernière imperfection seule se retrouve dans le procédé de Rangier et M^lle^ Rabussier, lequel emploie la réaction de Nessler inversée produisant un trouble jaune brun spécifique. Ce dosage, que nous avons minutieusement étudié, ne peut de toute façon servir à doser des quantités de mercure supérieures à 1 milligramme au plus,

sinon après dilution de la prise d'essai, et inférieures à 0,05 mg. au moins, environ.

Seules, peuvent atteindre les doses les plus minimes de mercure, deux techniques qui ont retenu particulièrement notre attention : la méthode de Golse et Jean [124] utilisant la précipitation du mercure sous la forme d'iodomercurate de strychnine, et celle de Labat [161], basée sur l'action réductrice de l'ion hydrosulfite.

Leurs limites de sensibilité, à peu près identiques, se fixent entre 0,050 mg. et 0,001 mg. de mercure. Ce sont là les doses extrêmes que l'on peut raisonnablement apprécier avec quelque exactitude.

III. — LES TECHNIQUES PROPOSÉES

A. — Généralités

En résumé, il faut retenir de ce qui précède l'affirmation suivante : l'emploi d'une seule méthode ne permet pas de doser le mercure pour toutes les quantités comprises entre 10 ou 15 milligrammes et 0,001 mg., limites entre lesquelles peut avoir à opérer le toxicologue. La zone d'utilisation optimum de chaque technique se situe entre des limites bien déterminées, en dehors desquelles elle devient inutilisable ou très peu satisfaisante, soit par défaut, soit par excès de sensibilité. Dans ce dernier cas il faudrait parfois recourir à de fortes dilutions et s'exposer ainsi à des erreurs.

Il s'agit donc d'établir un mode opératoire qui permette, suivant les doses de mercure à apprécier, d'utiliser au mieux tel ou tel procédé.

Nous préconisons de la sorte trois méthodes successives étroitement « emboîtées » de façon à déterminer, avec le maximum de sensibilité, toutes les quantités de mercure susceptibles d'être rencontrées.

Les doses importantes de métal sont mesurées par volumétrie (procédé iodométrique), les quantités moyennes par

diaphanométrie (réaction de Nessler inversée, formation de complexes iodo-ammoniés), enfin les doses les plus faibles par le même principe diaphanométrique en utilisant la méthode de Golse et Jean, précipitation d'iodomercurate de strychnine, ou le procédé de Labat, réduction par l'ion hydrosulfite : $S_2O_4^{--}$.

La détermination préalable de la quantité de mercure à doser s'effectue par la réaction de Merget : comparaison des taches produites sur papier réactif par l'action du mercure amalgamé. Il suffit pour cela d'établir un étalon dans des conditions absolument identiques à celles de la prise d'essai, et contenant une quantité de mercure telle qu'elle corresponde à la dose minimum que peut apprécier avec sûreté le procédé volumétrique. En même temps ce procédé servira à la caractérisation du métal. Suivant l'approximation obtenue par confrontation des taches, la méthode volumétrique est ou non utilisée. Si la quantité de mercure est trop faible, on poursuit la technique en vue d'employer une méthode diaphanométrique appropriée. Cependant, quelle que soit la quantité de mercure, ce dernier est amené sous forme métallique par réduction. A ce stade seulement, et d'après les résultats préalables, il est opté pour tel ou tel mode de dosage.

De toute façon, le mode opératoire utilisé permet par la suite d'obtenir un test toxicologique, toujours si prisé des experts. En effet, le dosage volumétrique effectué, il est possible d'obtenir à nouveau le mercure en presque totalité. De même les techniques diaphanométriques n'utilisant qu'une portion de la prise d'essai, autorisent l'emploi de la partie restante en vue d'effectuer toutes les réactions désirées.

B. — La méthode volumétrique

Le principe en est le suivant : le mercure en solution est réduit à chaud par l'action de l'aldéhyde formique en milieu alcalin. Le métal très finement divisé est centrifugé

et adsorbé par une suspension de sulfate de baryum. Il est ensuite dissous par addition d'un excès connu d'iode fourni par l'association chimique iodure et iodate de potassium en liqueur acide. L'iode en excès est dosé par une solution titrée de thiosulfate de sodium en présence d'empois d'amidon.

Nous avons abandonné le mercure additionné de cadmium à l'état de solution régale (p. 37). Le tube est centrifugé dans le but de séparer le soufre colloïdal plus ou moins agglomeré. Le liquide est placé dans un tube à centrifuger identique en verre fort (contenance 18 centimètres cubes environ), de même que les eaux de lavage du culot de centrifugation (emploi de 1 centimètre cube d'eau distillée, deux fois de suite).

La réduction au moyen de l'aldéhyde formique s'effectue en solution fortement alcaline. On pourrait également utiliser l'acide formique (Spitzer [279]), ou encore un formiate alcalin (Vournasos [308]). Mais il n'est pas possible d'ajouter de la soude au liquide mercuriel sans transformer le mercure en oxyde mercurique, sur lequel le formol n'a qu'une action réductrice très incomplète. Pour obvier à cet inconvénient, la presque totalité des auteurs utilisant ce procédé de réduction ajoutent préalablement à la prise d'essai un excès d'iodure alcalin. De la sorte tout le mercure est transformé en sel complexe iodomercurique ne subissant aucune modification en milieu même fortement basique. Par contre, il est intégralement réduit en mercure métallique sous l'action, au bain-marie, de l'aldéhyde formique.

Il est intéressant de simplifier la technique sans avoir recours à la formation de complexe iodomercurique, d'autant plus que l'addition d'iodure alcalin à une solution régale provoque, par oxydation, un dégagement d'iode gênant. Adanti [1] en a depuis longtemps indiqué la possibilité. Il suffit pour cela d'ajouter à la solution mercurielle acide, tout d'abord le formol, ensuite la soude, et de porter

le tout, après avoir agité, au bain-marie bouillant. De la sorte, et au fur et à mesure de sa formation, l'oxyde de mercure est réduit au contact de l'aldéhyde formique. La réduction dans ces conditions est totale et rapide, quatre à cinq minutes suffisent.

Nous avons fait de nombreux essais comparatifs par les deux techniques : addition préalable ou non d'un excès d'iodure alcalin. Elles fournissent des résultats absolument comparables; la plus simple est donc à retenir.

Un autre facteur important à considérer est l'alcalinité du milieu. Muller [205] a indiqué certaines remarques, d'ailleurs assez imprécises, sur l'importance de cette influence quant à la réduction plus ou moins quantitative du métal. Jean [144] en a fait l'étude systématique. Les indications données par cet auteur sont les suivantes : la réduction ne peut être totale que si l'alcalinité atteint la proportion de 2/3 N, le taux de 1/2 N étant insuffisant. De même l'erreur croît avec la dilution, d'où nécessité d'opérer sur un volume aussi réduit que possible. Elle est, il est vrai, très atténuée par l'emploi d'une forte alcalinité. Une concentration environ Normale donne les meilleurs résultats.

La solution régale des sulfures est neutralisée, en refroidissant, par addition de soude. L'apparition de légers flocons d'hydrate de cadmium sert d'indicateur de neutralisation. Leur persistance indique un milieu très légèrement alcalin. A ce moment on verse II à III gouttes d'acide chlorhydrique qui rendent le liquide faiblement acide et limpide. Nous pouvons ainsi, par l'addition d'une quantité mesurée de soude, apporter au milieu l'alcalinité désirée.

Verser le formol, la soude (répétons que le liquide doit être alcalin N) et après avoir mélangé le tout porter au bain-marie bouillant.

L'alcalinité a provoqué la formation d'un précipité blanc volumineux d'hydrate de cadmium insoluble dans un excès de réactif. Après quelques minutes, la réduction en mer-

cure métallique est totale et, suivant la quantité de métal réduit, l'hydrate de cadmium prend une teinte plus ou moins grisâtre.

Les opérations précédentes ont produit l'ensemble des réactions ci-après :

$$Cl_2Cd + 2\ OHNa = (OH)^2Cd + 2\ ClNa.$$
$$Cl_2Hg + 2\ OHNa = OHg + 2\ ClNa + OH_2.$$
$$OHg + H\text{-}CHO = Hg \downarrow + H\text{-}COOH.$$
$$H\text{-}COOH + OHNa = H\text{-}COONa + OH_2.$$

Au total :

$$Cl_2Hg + Cl_2Cd + 3\ OHNa + H\text{-}CHO$$
$$= Hg \downarrow + (OH)^2Cd + 2\ ClNa + H\text{-}COONa + 2\ OH_2.$$

On porte le tube à la centrifugeuse. A nouveau le cadmium sert d'adsorbant, mais cette fois sous la forme d'hydrate. Ce dernier a parfaitement entraîné tout le mercure dans le culot de centrifugation. Quant au métal adjuvant lui-même, il est parfaitement irréductible par la technique utilisée, ainsi que nous l'ont montré de nombreuses expériences. Désormais inutile, il devient indésirable; il doit être éliminé.

Pour cela, nous avons d'abord utilisé des acides minéraux dilués par lesquels nous traitions le culot de centrifugation. L'hydrate est dissous et seul, le mercure reste en suspension. Mais bien que réputé insoluble dans les acides étendus (dilution à 5 pour 100 ou 10 pour 100), une certaine quantité de mercure disparaît. La grande surface de contact du métal réduit, très finement colloïdal, permet ainsi une action chimique qui serait négligeable à l'état métallique normal.

L'emploi, par exemple, d'acide chlorhydrique dilué à 5 pour 100 provoque des pertes importantes. Par contre l'acide acétique, acide moins fort, fournit à la même dilution une élimination parfaite du cadmium par dissolution de son hydrate et n'a aucune action sur le mercure réduit.

Ainsi le montrent les quelques chiffres suivants :

MERCURE UTILISÉ (en mg.)	MERCURE RETROUVÉ (en mg.)			
	ACIDE UTILISÉ CH_3COOH (5 p. 100)		ACIDE UTILISÉ ClH (5 p. 100)	
2,21	2,20	Erreur : — 0,4 p. 100	2,00	Erreur : — 9,5 p. 100
	2,15	Erreur : — 2,7 p. 100	2,05	Erreur : — 7,2 p. 100
	2,17	Erreur : — 1,8 p. 100	1,92	Erreur : — 13,1 p. 100
1,50	1,45	Erreur : — 3,3 p. 100	1,20	Erreur : — 20,0 p. 100
	1,47	Erreur : — 2,0 p. 100	1,24	Erreur : — 17,3 p. 100

L'hydrate de cadmium étant dissous, le mercure réduit reste seul en suspension. Il serait long et malaisé de le rassembler en totalité au fond du tube qu'il n'a pas quitté depuis le début de l'opération. Il est, par contre, très facile de l'adsorber par une suspension de sulfate de baryum produite au sein même du liquide par ses deux générateurs : solutions de sulfate de sodium et chlorure de baryum.

Après une nouvelle centrifugation et un lavage du précipité effectué en vue d'éliminer la plus grande quantité du sel de baryum soluble, on obtient un culot dans lequel se trouve à l'état réduit et pur la totalité du mercure adsorbé par un précipité de sulfate de baryum. C'est dans ce même tube que va s'opérer le dosage.

L'iode a souvent été employé directement sous la forme d'une solution titrée iodo-iodurée. Mais on connaît l'instabilité de cette liqueur et sa diminution de titre après une conservation même peu prolongée. Aussi avons-nous préféré utiliser la technique de Baudoin et Lewin [16] appliquée au dosage de la glycémie [15], préconisée de même pour le dosage du mercure par Broun, Kayser et Sfiras [37].

L'iode est produit par un mélange d'iodure et d'iodate en milieu sulfurique. La solution acide d'iodate de potassium (et non de sodium, instable dans ces conditions) est inaltérable (1). Quant à l'iodure alcalin, c'est une solution d'iodure de sodium et d'iodure mercurique (2). Cet iodomercurate de sodium est d'une grande stabilité s'il est conservé à l'obscurité ou sous papier noir. Pour ne pas utiliser un réactif contenant du mercure, ce qui nous empêcherait ultérieurement d'effectuer un test toxicologique sur les restes du dosage, nous employons une solution iodurée simple (3), d'une moins bonne conservation mais stabilisée toutefois par une trace d'ammoniaque. Il est bien évident qu'une telle solution a une action identique, seul étant important l'excès d'iodure alcalin.

Le mélange des deux solutions libère de l'iode d'une façon rigoureusement connue, selon l'équation :

$$5\ IK + IO_3K + 3\ SO_4H_2 = 6\ I + 3\ OH_2 + 3\ SO_4K_2.$$

Un autre avantage d'une telle méthode est la dissolution rapide des fines particules de mercure par l'iode naissant. Il faut en effet pour que cette dissolution soit totale, condition fondamentale d'un dosage exact, que le métal soit sous une forme très divisée. C'est pourquoi Fleury et Marque [97, 98] modifient légèrement la technique originale par la présence, au moment de la réduction, d'une fine suspension de sulfate de baryum. La précipitation du mercure se produit de la sorte en grains très fins facilement solubles dans l'iode. Dans notre technique, la présence d'hydrate

---

(1) Solution acide d'iodate de potassium :
Iodate de potassium pur ..... 1,783 gr.
Acide sulfurique dilué à 5 p. 100 en volume.. q. s. p. 1.000 cm³.

(2) Solution iodo-mercurielle :
Iodure mercurique ..... 3,60 gr.
Iodure de sodium desséché ..... 12 gr.
Eau distillée ..... q. s. p. 100 cm³.

(3) Solution iodurée simple :
Iodure de sodium ..... 15 gr.
Eau distillée ..... q. s. p. 100 cm³
Solution ammoniaque ..... II ou III gouttes.

de cadmium au moment de l'action réductrice de l'aldéhyde formique remplit le même rôle.

Nous n'avons jamais éprouvé de difficultés pour la dissolution du mercure. Il suffit, après l'addition de l'iodate acide et de l'iodure, d'agiter au moyen d'un agitateur très fin tout en écrasant les fines particules de métal visibles. On opère à froid de façon à ne provoquer aucune perte en iode. La dissolution étant totale, le sulfate de baryum ne doit présenter aucun point noir au moment du dosage. Après un contact de cinq à dix minutes, ajouter un peu d'eau, quelques gouttes d'empois d'amidon (1) et titrer l'iode en excès au moyen d'une solution 0,01 N de thiosulfate de sodium (2).

La burette utilisée est graduée en cinquantièmes de centimètre cube.

Ainsi que le font remarquer Baudoin et Lewin, la liqueur exactement décolorée par le thiosulfate rebleuit au bout de quelques minutes (cinq à dix). Ceci s'observe dans tous les dosages à l'iode effectués en milieu ioduré et acide. Il se forme, en effet, de l'acide iodhydrique qui s'oxyde à l'air et libère de l'iode. C'est pourquoi se teinte à nouveau de bleu l'empois d'amidon décoloré par le dosage. Il est bien évident qu'il ne faut tenir aucun compte de cette recoloration, et que ces faits ne modifient en rien le dosage précédemment effectué par l'addition exactement mesurée de la solution titrée de thiosulfate.

Si l'on emploie une trop vieille solution de thiosulfate, afin d'en homogénéiser le titre, agiter le flacon avant de remplir la burette. Il se produit en effet, sous l'action de l'oxygène de l'air, une oxydation de surface du réactif.

---

(1) On obtient très rapidement un excellent empois d'amidon en faisant tremper un cachet de pain azyme dans 10 centimètres cubes d'eau distillée et en portant le tout à l'ébullition.

Le liquide refroidi est prêt à un usage immédiat.

(2) La solution 0,01 N de thiosulfate de sodium, par suite de son instabilité, est faite extemporanément à partir d'une solution mère 0,1 N d'une meilleure conservation.

Sans agitation de la solution, le titre de la prise d'essai serait variable suivant la profondeur à laquelle elle serait puisée.

En résumé, le dosage s'effectue ainsi :

Au culot de centrifugation ajouter,

1 cm^3 exactement mesuré d'iodate acide,

1 cm^3 de solution iodurée,

1 à 2 cm^3 d'eau distillée.

Agiter. Ecraser au besoin les particules de mercure. Après cinq à dix minutes de contact ajouter :

2 à 3 cm^3 d'eau distillée,

IV ou V gouttes d'empois d'amidon.

Verser goutte à goutte, à l'aide d'une microburette, la solution 0,01 N de thiosulfate de sodium jusqu'à décoloration exacte.

Calcul

Il faut deux atomes d'iode à l'atome de mercure pour former l'iodure mercurique I_2Hg. Celui-ci disparaît au fur et à mesure de sa formation par suite de l'excès de l'iodure alcalin. D'où : Hg correspond à une solution d'iode 2 N, ou encore à une solution $S_2O_3Na_2$, 2 N également.

Autrement dit : 1 milligramme de mercure équivaut à 1 cm^3 d'une solution 0,01 N de $S_2O_3Na_2$.

D'autre part : 1 cm^3 de la solution acide d'iodate libère une quantité d'iode égale à celle contenue dans 5 cm^3 d'une solution d'iode 0,01 N.

1 cm^3 d'iodate correspond donc à 5 cm^3 de $S_2O_3Na_2$ 0,01 N, ou encore à 5 milligrammes de mercure.

Par conséquent, en l'absence de mercure, l'opération faite à blanc devrait voir la décoloration exacte de l'empois d'amidon après addition de 5 cm^3 de la solution $S_2O_3Na_2$ 0,01 N. Pratiquement il n'en est pas rigoureusement ainsi, d'où la nécessité d'effectuer un essai préliminaire.

Ce dernier indique N cm^3 de $S_2O_3Na_2$ versés (environ 4,7 ou 4,8). Soit d'autre part n le nombre de centimètres

cubes de la même liqueur versée dans le cas de présence de mercure. La prise d'essai contient : (N — n) milligrammes de mercure.

S'il y a plus de 5 milligrammes de mercure, tout l'iode libéré est combiné. Il faut ajouter un second centimètre cube d'iodate acide et titrer l'excès d'iode. Et ainsi de suite par fraction de 5 milligrammes (fait assez rare en toxicologie). Il faudrait s'assurer également qu'il existe toujours un excès d'iodure alcalin.

D'une façon générale, si l'on a ajouté 2, 3,... x centimètres cubes d'iodate acide, la quantité de mercure s'exprime par : (x. N — n) milligrammes.

Résultats

En quatre étapes successives la méthode a été minutieusement expérimentée : essais en milieu minéral avec un sel de cadmium seul (essai à blanc) ; essais en présence d'un sel mercuriel, détermination de la sensibilité; expériences avec les deux métaux réunis; enfin, expérimentation toxicologique en milieu organique suivant la technique décrite.

Les résultats ont toujours été très satisfaisants.

Les essais à blanc sont absolument négatifs, aux erreurs d'expérience près, c'est-à-dire qu'il a été versé 0,02 cm^3 en plus ou en moins du nombre de centimètres cubes fixé, ceci en présence seulement du cadmium. L'élimination de ce dernier métal est donc rigoureusement totale.

Le dosage de quantités connues de mercure n'occasionne que des erreurs minimes. Celles-ci ne sont nullement accrues par l'addition de cadmium avec application de la technique intégrale.

Quant aux dosages toxicologiques en présence de matières organiques, les résultats en sont, à notre avis, aussi satisfaisants que le permettent d'une part, les faibles quantités de mercure mises en jeu, d'autre part les multiples et délicates

opérations que nécessite la recherche d'un toxique en milieu organique. La volatilité du mercure en augmente encore la difficulté.

Quelques résultats sont consignés sur le tableau suivant :

Dosage de mercure sans addition de cadmium

MERCURE de la PRISE D'ESSAI (en mg.)	MERCURE RETROUVÉ (en mg.)	ERREURS ABSOLUES (en mg.)	ERREURS RELATIVES (p. 100)
2,95	2,90	— 0,05	— 1,6
2,22	2,20	— 0,02	— 0,9
1,40	1,36	— 0,04	— 2,8
0,95	0,92	— 0,03	— 3,1

Dosage de mercure en présence de cadmium

MERCURE de la PRISE D'ESSAI (en mg.)	MERCURE RETROUVÉ (en mg.)	ERREURS ABSOLUES (en mg.)	ERREURS RELATIVES (p. 100)
0,35	0,27	— 0,08	— 22,8
0,52	0,45	— 0,07	— 13,4
0,63	0,57	— 0,06	— 9,5
0,74	0,70	— 0,04	— 5,6
1,00	0,95	— 0,05	— 5,0
1,47	1,40	— 0,07	— 4,7
2,00	1,95	— 0,05	— 2,5
2,21	2,20	— 0,01	— 0,4
2,95	2,90	— 0,05	— 1,7
5,10	4,95	— 0,15	— 2,9
8,20	8,05	— 0,15	— 1,8

Le tableau précédent permet de faire une constatation importante : la méthode manque de sensibilité pour de faibles quantités de mercure. Elle ne peut être utilisée que si les doses de métal sont supérieures ou au moins voisines de 0,5 milligramme, sinon les erreurs deviennent importantes.

Nous basant sur des faits aussi nettement établis, nous avons expérimenté l'ensemble de la technique au point de vue toxicologique. Comme il fallait s'y attendre, en milieu organique les résultats sont plus imparfaits. Les erreurs pour de petites quantités de toxique de l'ordre de 1 à 2 milligrammes, sont comprises entre 15 et 20 pour 100 environ. Malgré leur importance, il ne nous semble guère possible d'obtenir des résultats meilleurs. Les données du tableau suivant ne sont pas l'expression d'essais heureux et isolés. Bien que représentant des résultats exacts d'expériences particulières, elles indiquent à peu près les chiffres moyens susceptibles d'être obtenus.

Dosage de mercure, avec addition de cadmium, en présence de matières organiques variées (technique intégrale)

MERCURE de la PRISE D'ESSAI (en mg.)	MERCURE RETROUVÉ (en mg.)	ERREURS ABSOLUES (en mg.)	ERREURS RELATIVES (p. 100)
1,10	0,85	— 0,25	— 22,7
1,47	1,25	— 0,22	— 14,9
1,65	1,40	— 0,25	— 15,1
2,09	1,68	— 0,41	— 19,6
2,21	1,85	— 0,36	— 16,3
2,21	1,80	— 0,41	— 18,5
2,95	2,55	— 0,40	— 13,5

C. — Les méthodes diaphanométriques

Opérations préalables

Si, à la suite de l'approximation préalable de la quantité de mercure à doser, la méthode volumétrique ne peut être utilisée, il faut avoir recours à des procédés plus sensibles : par diaphanométrie.

La technique à suivre est absolument identique à celle déjà décrite jusqu'au stade de mercure réduit adsorbé par un précipité de sulfate de baryum. C'est seulement le mode de traitement du métal isolé qui est modifié.

Le mercure est dissous dans un faible volume de solvant. Mais la plupart des méthodes de dosage utilisées, et en particulier celle que nous proposons, sont difficilement compatibles avec la présence de ce même solvant, quel qu'il soit. Aussi est-il bien préférable qu'en soit éliminé tout l'excès, par évaporation de la solution obtenue, sans pertes de mercure évidemment. Le résidu restant est dissous dans une quantité déterminée et peu importante d'eau distillée. Le mercure se trouve alors sous une forme saline, solubilisée en milieu aqueux, concentrée autant qu'il se peut et voisine de la neutralité. Il suffit d'en prélever un faible volume sur lequel on effectue la recherche quantitative désirée. Auparavant il reste à choisir le solvant, ensuite le mode d'évaporation de la solution.

Le solvant doit être capable d'agir à froid, afin d'éviter des pertes en métal. Son élimination doit également être totale et rapide, d'une part pour ne gêner en aucune façon le dosage ultérieur, d'autre part afin de ne pas prolonger exagérément le temps d'évaporation.

L'eau régale a d'abord été essayée. Elle assure une solubilisation parfaite et presque immédiate du mercure mais son élimination présente des difficultés. Bien que de nombreux auteurs évaporent à siccité au bain-marie des solutions régales mercurielles, ce procédé provoque des pertes

très importantes. Déjà Fresenius [111] indiquait en 1891 les erreurs encourues dans ce cas par l'utilisation du bain-marie. Garnier [115] a fait sur le même sujet de nombreux essais dont les résultats sont éloquents. Par exemple, après avoir ajouté à de l'eau régale 65 milligrammes de sublimé, il évapore le tout à sec au bain-marie. Sur le résidu il lui a été impossible de caractériser le mercure au moyen de l'hydrogène sulfuré ou encore par l'iodure de potassium. Malgré la quantité de mercure mise en œuvre les réactions sont toujours demeurées obstinément négatives.

Les conclusions de Barral [11] sont aussi nettes. L'évaporation au bain-marie bouillant, d'une solution aqueuse ou acide de sublimé, ne permet pas, par la suite, de caractériser le métal sur le résidu. Si, sur une solution acide, l'opération n'est pas prolongée jusqu'à siccité, la quantité restante de mercure est d'autant plus importante que le liquide était moins acide. L'évaporation dans le vide produit des pertes excessivement faibles. Nous l'avons utilisée pour cette raison.

Le meilleur moyen serait, d'après Barral, de laisser la solution mercurielle s'évaporer sans aucun artifice à la température du laboratoire. De la sorte, arrivé à siccité, le résidu n'a subi que des pertes pratiquement nulles mais qui, cependant, augmenteraient avec le temps de contact à l'air libre par volatilisation. De telles erreurs sont très faibles. Le procédé ne peut évidemment pas être retenu, étant exagérément long.

L'évaporation de la solution régale dans le vide assez poussé (quelques millimètres de mercure) n'est pas d'une réalisation facile ainsi que nous l'avons nous-même expérimenté maintes fois.

Le vide absolu ne convient pas. Très rapidement il s'établit un équilibre entre la tension de vapeur saturante du liquide acide et la pression exercée à l'état gazeux par ces mêmes produits évaporés et emprisonnés dans l'enceinte. Même si la quantité d'eau régale est faible (2 cm^3),

l'opération s'éternise sans succès. Elle peut s'accélérer si, dans la cloche à vide, est placé un produit absorbant qui détruise à chaque instant l'équilibre signalé par élimination des composés gazeux saturant l'atmosphère.

Dans ce but, l'acide sulfurique, très actif en milieu essentiellement aqueux, est presque sans action sur un liquide acide. Le vide calcique lui aussi est très peu efficace. Seul le vide potassique assure une évaporation meilleure mais d'une durée encore très longue. L'emploi simultané de la potasse et de l'acide sulfurique permet de réduire le temps nécessaire à l'opération, mais dans de trop faibles proportions pour que le résultat devienne satisfaisant.

Les difficultés sont à peu près identiques quel que soit le milieu acide dont on veuille se débarrasser. L'acide azotique en particulier, dont les qualités oxydantes permettent une dissolution rapide du mercure, appelle, en vue de son évaporation, les remarques signalées plus haut.

Nous avons alors abandonné les solvants acides trop gênants à éliminer, pour essayer l'action d'oxydants énergiques en milieu aqueux. L'obtention d'un résidu devient plus aisée et l'excès de solvant est plus commodément éliminé.

L'eau de brome saturée nous a fourni d'excellents résultats. Elle dissout rapidement les fines particules de mercure réduit. La quantité d'halogène non utilisée est facilement chassée par suite de la volatilité du brome. En fin d'opération il ne reste qu'à évaporer une faible quantité d'eau.

L'évaporation totale s'effectue dans le vide à la fois sulfurique et potassique : Schoofs [261].

Le dispositif utilisé est simple. Dans le fond de la cloche à vide est placé l'acide sulfurique. Au-dessus, dans une grande capsule de porcelaine se trouve la potasse, laquelle, en vue d'augmenter sa surface de contact est utilisée en pastilles. La petite capsule contenant la solution bromée de mercure est placée au-dessus. Ainsi, le vide effectué, le brome se combine facilement à la potasse, alors que

cette dernière superpose son action à celle de l'acide sulfurique pour l'absorption de l'eau. Trois heures environ après le début de l'opération, le liquide est totalement décoloré. Le vide maximum n'est atteint que progressivement, sinon il se produit un dégagement brusque et tumultueux de brome à l'état gazeux pouvant occasionner des pertes par projections. L'apparition des premières bulles de gaz à la surface du liquide annonce le phénomène et conseille la modération.

On ne peut fixer une durée exacte pour l'obtention d'un résidu après évaporation à siccité, l'opération prenant un temps variable suivant la capacité de l'appareil et aussi la masse des corps absorbants employés. Elle ne doit cependant pas excéder vingt-quatre heures. Dans des conditions identiques, la même quantité d'eau régale n'aurait pas été évaporée.

La capsule est retirée dès que possible du dessicateur à vide. Le résidu présente souvent une auréole plus ou moins colorée en brun rougeâtre. Très hygroscopique, elle disparaît très vite à l'air ordinaire légèrement humide. A plus forte raison, elle se dissout sur-le-champ lorsque le résidu est repris par une quantité déterminée d'eau distillée, sans communiquer à cette dernière une coloration perceptible.

Sous un volume réduit on possède alors la totalité du mercure à l'état de bromure mercurique. A noter d'une part, que la quantité de ce sel et aussi sa solubilité dans l'eau, variable suivant les auteurs, mais de l'ordre de 0,5 partie pour 100 parties d'eau à la température ordinaire, permettent d'opérer sa dissolution au moyen d'un très faible volume de liquide.

Il faut signaler d'autre part, que sa solution aqueuse ne contient aucun sel basique insoluble, ainsi qu'il advient après utilisation de solvants différents, acides en particulier.

C'est sur cette solution aqueuse que nous allons effectuer les dosages par diaphanométrie.

1° Premier dosage diaphanométrique, à l'aide de la réaction de Nessler inversée

Historique

Nessler [210], en 1856, indique un procédé de caractérisation de l'ammoniaque. Il utilise à cet effet une solution concentrée d'un sel mercurique additionnée d'un excès d'iodure de potassium (formation d'iodomercurate alcalin), en milieu fortement basique (soude ou potasse). En présence du groupement NH_3 se produit un précipité jaune-brun. Le même auteur précise plus tard [211] les conditions de température et d'alcalinité favorables à la réaction.

A la même époque, Frankland et Armstrong [108] obtiennent des résultats identiques.

Cette réaction, dite depuis lors réaction de Nessler, a été reprise par de très nombreux auteurs (voir à ce sujet le travail de Gillo [120]). Aujourd'hui elle est universellement utilisée pour déceler le groupement NH_3 (on a même décrit une technique au moyen d'un papier réactif, Costeanu [61]) ou le doser par colorimétrie. Le procédé est à la fois simple, rapide, spécifique.

Nous avons pensé adapter cette méthode au dosage toxicologique du mercure. L'addition d'un excès d'iodure de potassium à la solution mercurielle de la prise d'essai produit le sel double I_2Hg, 2 IK. La formation de cet iodomercurate alcalin nous ramène à la réaction directe, laquelle, en milieu sodique et ammoniacal, fait apparaître la coloration ou le précipité caractéristiques. Dûment régularisée, cette réaction est capable de constituer une méthode de dosage diaphanométrique de l'ion $Hg++$, le trouble coloré obtenu étant parfaitement proportionnel aux quantités de mercure mises en jeu.

Par ce procédé, certains auteurs ont caractérisé le mercure : Denigès [67], Moore [203], Klein [154]. Labat [162]

l'utilise également pour la recherche du mercure dans l'eau et sa séparation du plomb.

Entre temps, Barral [11], Golse [123] caractérisent de même le mercure, le premier dans les gazes au sublimé, le second dans l'oxycyanure de mercure.

Tous ces auteurs utilisent simplement cette méthode en vue d'une mise en évidence du métal et sans mentionner de limites de sensibilité.

Rangier et M^lle^ Rabussier [237] indiquent pour la première fois, à notre connaissance, un dosage du mercure par ce procédé. La solution mercurielle est traitée par un excès d'iodure de potassium. On ajoute de la soude et de l'ammoniaque. La coloration obtenue est comparée à une gamme étalon préparée de façon analogue. Le moyen par lequel ces auteurs concentrent le mercure ne leur permet pas d'opérer dans moins de 20 centimètres cubes de liquide. Dans ces conditions les limites qu'ils fixent pour le dosage sont d'une part 1,00 milligramme (au-dessus il faut diluer le liquide mercuriel), d'autre part 0,10 milligramme.

Grâce à un procédé différent de concentration du toxique, nous pouvons opérer sur un volume total beaucoup moindre : 2 centimètres cubes. La sensibilité en est fortement accrue.

Nous avons repris de la sorte les travaux antérieurs en y apportant, ce qu'aucun des auteurs précédents n'avait fait, l'étude systématique de l'influence des divers générateurs de cette réaction, voir Cambar [45 bis].

C'est cette étude que nous allons exposer.

Et tout d'abord, quelle est au point de vue chimique la réaction qui se produit ?

Un excès d'iodure de potassium au contact du sel mercuriel fournit le sel double : I_2Hg, 2 IK (autrement dit, iodomercurate de potassium HgI_4K_2).

En milieu fortement alcalin et en présence de NH_3 on obtient : Treadwell [297], Wurtz [315], Denigès, Chelle, Labat [78], Bougault et Gros [28], Gros [125]...

$$2\ (I_2Hg,\ 2\ IK) + 3\ OHK + NH_3,\ OH_2 = \begin{matrix} Hg \\ Hg \end{matrix} N\text{-}I,\ OH_2 + 3\ OH_2 + 7\ IK.$$

La réaction produit une coloration ou un précipité de teinte jaune brun suivant la quantité de mercure mise en œuvre. Le corps coloré qui a pris naissance est l'iodure de dimercurammonium hydraté (le sel anhydre étant instable).

Golse [123] indique cependant une formule différente pour le composé obtenu au terme de la réaction de Nessler : $Hg_9I_6N_4$.

D'après Nichols et Willitz [212] la coloration serait due à la formation d'un complexe de formule générale $Hg_2I_3NH_2$. De nombreux autres auteurs ont étudié la nature de la coloration produite dans cette réaction : Rammelsberg [236], Pesci [223, 224], François [100, 104, 105, 106], Franklin [109], Dawson [64], Gaudechon [116], Naude [208], Britton et Wilson [36], Gillo [120]. Néanmoins l'ensemble de la question ne semble pas encore clairement élucidé.

Nous essaierons de définir ultérieurement, d'après les travaux les plus récents, quelle est la constitution chimique la plus satisfaisante qu'il y a lieu d'attribuer à ce précipité suivant les conditions de sa formation.

Solutions utilisées

Solution mère de bichlorure de mercure :

Bichlorure de mercure ..... 1,335 gr.
Eau distillée ..... 1.000 cm³.
(1 cm³ de cette solution contient 1 mg. de mercure.)

Lessive de soude ordinaire, pure, non carbonatée (D = 1,33), environ 10 N.

Solution d'iodure de potassium :

Iodure de potassium ..... 0,50 gr.
Eau distillée ..... 100 cm³.

Solution ammoniacale. — Le titre de cette solution a souvent été modifié au cours de nos essais (dilution de l'ammoniaque du commerce dans de l'eau distillée). La proportion de 1 pour 100 a été finalement retenue.

Tous nos essais sont effectués dans de petits tubes de verre blanc, identiques et rigoureusement calibrés (hauteur : 10 centimètres, diamètre interne : 8 millimètres).

Le volume total est toujours très réduit : 1,5 cm³.

Enfin il est bien évident que l'essai à blanc, pratiqué dès le début, ne fournit ni précipité, ni coloration.

Influence de quantités variables d'iodure de potassium

Le tableau suivant donne un résumé des essais effectués :

SOLUTION MÈRE Cl_2Hg à 10 p. 100 1 cm³ = 0,10 mg. de Hg	SOLUTION IK à 0,5 p. 100	EAU DISTILLÉE	LESSIVE DE SOUDE	SOLUTION NH_3 à 10 p. 100	COLORATION OBTENUE
0,5 cm³	2 cm³		0,5 cm³	0,5 cm³	Nulle
—	1,5 —	Quantité	—	—	Nulle
—	1,0 —	nécessaire	—	—	Faible
—	0,8 —	à	—	—	
—	0,6 —	l'égalisation	—	—	Identique pour
—	0,4 —	des	—	—	tous les
—	0,2 —	volumes	—	—	autres
—	0,1 —	(2,5 cm³)	—	—	essais

Un excès d'iodure de potassium détruit toute coloration ou l'affaiblit.

A la suite de ces essais nous avons utilisé la quantité moyenne de 0,5 cm³ de la solution iodurée. Ce volume contient 2,5 mg. d'iodure de potassium, ce qui d'après l'équation :

$$Cl_2Hg + 4\ IK = I_2Hg, 2\ IK + 2\ ClK,$$

correspond à environ 0,750 mg. de mercure.

Cette quantité d'iodure sera donc nettement suffisante pour les plus fortes doses de mercure susceptibles d'être appréciées par cette méthode diaphanométrique. Nous nous sommes assuré qu'elle n'était pas trop élevée pour les plus faibles quantités de métal capables d'être dosées par ce procédé.

Les nombreux essais effectués nous ont confirmé les résultats suivants :

a) Un gros excès d'iodure de potassium nuit à la réaction, en atténuant ou même en supprimant toute coloration.

b) La quantité utilisée peut cependant varier assez fortement (de 1 à 8 par exemple) sans que la réaction en soit troublée.

c) Jusqu'aux limites de sensibilité et d'application de la méthode (limites fixées plus loin) l'addition de 0,5 cm^3 de la solution à 0,5 pour 100 convient parfaitement.

d) La grande dilution de la solution, par suite sa plus grande facilité d'utilisation, rend son emploi aisé et sûr.

Influence du degré d'alcalinité du milieu

Nessler avait déjà mentionné l'action néfaste d'un trop grand excès de soude, sans indiquer cependant les limites de son utilisation, pas plus que sa concentration optimum.

Une alcalinité minimum est nécessaire pour obtenir une coloration stable. Un excès de soude produit un léger précipité par floculation immédiate tout en conservant au liquide une teinte à peu près identique, mais rapidement modifiée. Il est donc utile d'employer une quantité moyenne d'alcali, soit 0,25 cm^3. Cette proportion peut d'ailleurs varier légèrement sans que la réaction en soit modifiée.

Nous avons étudié systématiquement l'influence de variations d'alcalinité du milieu réactionnel.

Le tableau qui va suivre résume les résultats des nombreux essais effectués,

SOLUTION MÈRE Cl_2Hg à 10 p. 100 1 cm³ = 0,10 mg. de Hg	SOLUTION IK à 0,5 p. 100	LESSIVE DE SOUDE	EAU DISTILLÉE	SOLUTION NH_3 à 10 p. 100	COLORATION OBTENUE
0,5 cm³	0,5 cm³	1 goutte		0,5 cm³	Pas de coloration
—	—	2 gouttes		—	Coloration faible
—	—	3 —	Quantité nécessaire à l'égalisation des volumes	—	Coloration identique
—	—	4 —		—	
—	—	5 —		—	
—	—	6 —		—	
—	—	8 —		—	
—	—	10 —		—	Color. id. mais léger précipité
—	—	12 —		—	—

Influence de quantités variables d'ammoniaque

Dès nos premiers essais nous nous sommes aperçu que cette influence était prépondérante pour la régularisation de la réaction. Des quantités variables d'ammoniaque produisent en effet des altérations dans la coloration elle-même du précipité. Dès lors nous avions pensé que les limites de sensibilité de la réaction devaient subir des modifications. Aussi ces limites ont-elles été précisées dès le début en utilisant une solution ammoniacale diluée à 10 pour 100. En fait, elles sont pratiquement inchangées et ne seront exposées que plus tard.

L'étude de l'action de quantités variables d'ammoniaque est cependant très importante en vue de l'obtention d'une coloration stable. Cette action n'a pu être élucidée qu'après maints tâtonnements. Aussi nous a-t-elle demandé de très nombreux essais dont nous allons n'exposer que les principaux, par souci de brièveté.

Les résultats qui suivent ont été obtenus à l'aide d'une solution ammoniacale forte (10 pour 100).

SOLUTION MÈRE Cl_2Hg à 10 p. 100 1 cm³ = 0,10 mg. de Hg	SOLUTION IK à 0,5 p. 100	LESSIVE DE SOUDE	SOLUTION NH_3 à 10 p. 100	EAU DISTILLÉE	COLORATION OBTENUE
0,5 cm³	0,5 cm³	0,25 cm³	2 gouttes	Quantité nécessaire à l'égalisation des volumes	Coloration immédiate identique pour tous les tubes, mais très variable avec le temps
—	—	—	3 —		
—	—	—	4 —		
—	—	—	5 —		
—	—	—	6 —		
—	—	—	8 —		
—	—	—	10 —		
—	—	—	12 —		
	—	—	14 —		
—	—	—	16 —		
—	—	—	18 —		
—	—	—	20 —		

Dans les premières minutes, la coloration est jaune brun pour tous les essais, mais elle se modifie après une attente de trois à quatre minutes pour certains d'entre eux. Les tubes les plus pauvres en ammoniaque gardent le plus longtemps leur coloration primitive. Les autres par contre, et proportionnellement à leur titre en ammoniaque, changent rapidement de teinte. En même temps le liquide se décolore graduellement par suite de la formation d'un lourd précipité brun kermès gagnant rapidement le fond du tube. A la suite de ce dépôt, le liquide surnageant est limpide et à peu près totalement incolore.

Après une à deux heures de contact, le contenu de tous les tubes présente le même aspect, qui est celui primitivement offert par les essais les plus riches en ammoniaque (lourd précipité et liquide décoloré d'une façon presque absolue).

On voit donc que la régularisation de la réaction provient

de la quantité d'ammoniaque utilisée, les proportions les plus faibles étant les plus satisfaisantes en vue d'un dosage diaphanométrique.

Nous avons alors effectué une série de recherches identiques, mais en opérant avec des doses variables d'une solution ammoniacale diluée à 5 pour 100. La coloration est toujours immédiatement la même pour tous les essais, mais elle se modifie par la suite d'une façon similaire. Ce changement est ici plus lent à observer surtout s'il n'a été introduit dans les tubes que quelques gouttes de la solution ammoniacale.

Les recherches ont été continuées en abaissant progressivement la concentration de cette même solution et en utilisant des dilutions à 4,5 pour 100, 4 pour 100,... et ainsi de suite jusqu'à 1 pour 100. A ce dernier taux nous allons mentionner les résultats obtenus.

Les essais sont effectués avec des quantités comprises entre II et XX gouttes de la solution ammoniacale diluée à 1 pour 100, la dose de mercure mise en œuvre étant importante (0,120 mg.) afin de rendre aussi apparents que possible les phénomènes à étudier.

Comme toutes celles mentionnées plus haut, nos recherches ont été poursuivies sur trois essais simultanés de façon à éviter toute erreur même légère, toujours possible sur une réaction unique.

La coloration apparue sur-le-champ est identique dans tous les tubes et reste ainsi pendant vingt minutes environ. Au bout de ce temps, les essais les plus riches en ammoniaque commencent déjà à floculer. Leur teinte se modifie lentement mais de façon très nette. Dans ces mêmes tubes, après une heure de contact, le précipité est total. Au même moment il est à peine amorcé pour les plus faibles quantités d'ammoniaque.

En vue d'obtenir la meilleure utilisation de la réaction il faut donc employer un minimum d'ammoniaque compatible avec la coloration optimum.

Nous avons définitivement adopté l'emploi de II gouttes de la solution ammoniacale diluée au centième en volume. Le taux de la dilution est alors aux environs de 0,008 pour 100 (exprimé en poids). Il y a lieu de noter l'énorme différence existant entre une telle concentration et celle utilisée, par exemple, par Rangier et M^lle^ Rabussier : 0,212 pour 100.

Certes, malgré une si faible proportion d'ammoniaque il en existe un excès important, mais qui n'est nullement gênant.

En effet, si nous examinons la formule de l'iodure de dimercurammonium (Hg_2NI, OH_2) (supposons que ce composé soit le seul formé dans cette réaction), nous constatons que la quantité d'azote y est très faible par rapport au poids total du corps ou encore au poids du mercure. Cette dernière proportion est de 14 pour 400 ou bien de 17 pour 400 en exprimant l'azote sous forme de NH_3. L'ammoniaque utilisée pouvant être regardée comme ayant un titre voisin de 10 N, II gouttes d'une dilution à 1 pour 100 contiennent 0,17 mg. de gaz ammoniac. Cette quantité correspond à 4 mg. de mercure. Les doses de métal que nous avons à préciser étant très éloignées de celle-ci, nous serons toujours en présence d'un fort excès d'ammoniaque.

Il suffisait dès lors de s'assurer qu'une semblable quantité non utilisée n'était pas nuisible à l'appréciation de doses de métal moyennes ou faibles.

Dans ces deux cas le résultat de nos observations a été tout aussi satisfaisant.

En résumé, après l'emploi de II gouttes d'une solution ammoniacale à 1 pour 100, au bout de trente minutes il n'y a pas encore de précipité, même pour de fortes quantités de mercure et le liquide garde sa teinte primitive. Après une heure de contact il se forme très lentement un léger dépôt floconneux qui augmente peu à peu d'importance. Il devient total après cinq à six heures, la solution étant presque complètement décolorée.

Il est bien évident que pour les plus faibles doses de mercure les résultats sont encore plus probants par suite de l'infime volume et de la plus lente floculation du précipité. Celui-ci, comparé au dépôt analogue obtenu au moyen de solutions ammoniacales plus concentrées,

a) Se forme plus lentement,

b) Conserve sa coloration primitive beaucoup plus longtemps,

c) Est plus divisé et semble plus léger,

d) Se remet facilement en suspension homogène par simple agitation du tube, même après avoir commencé à floculer, et permet de ce fait, dans de bonnes conditions, un dosage diaphanométrique non immédiat.

Le précipité colloïdal présente ainsi toutes les qualités permettant un dosage exact par comparaison diaphanométrique.

Action de la température

De faibles variations de température sont sans effet sur la réaction. Des écarts thermiques importants seraient nécessaires pour modifier la coloration du liquide, et encore ne serait-ce que de façon infime.

Pratiquement une telle action est considérée comme négligeable, ne perturbant en aucune façon le dosage à effectuer.

Il suffit d'opérer à la température ambiante, aux variations toujours assez faibles, pour être assuré de la régularité de la coloration en présence de quantités identiques de mercure.

Les limites du dosage

a) *La limite inférieure.* — Le tableau suivant résume les essais de sensibilité. Les quantités utilisées des divers générateurs de la réaction sont celles reconnues antérieurement comme les plus favorables.

SOLUTION MÈRE Cl_2Hg diluée à 5 p. 100 1 cm³ = 0,05 mg. de Hg	EAU DISTILLÉE	SOLUTION IK à 0,5 p. 100	LESSIVE DE SOUDE	SOLUTION NH_3 à 1 p. 100	COLORATION OBTENUE
1,00 cm³		0,5 cm³	0,25 cm³	2 gouttes	Coloration forte
0,75 —	Quantité nécessaire à l'égalisation des volumes (1 cm³)	—	—	—	Coloration très nette
0,60 —		—	—	—	Coloration décroissante
0,50 —		—	—	—	
0,45 —		—	—	—	
0,40 —		—	—	—	
0,35 —		—	—	—	
0,30 —		—	—	—	Coloration limite
0,25 —		—	—	—	Pas de coloration
0,20 —		—	—	—	

La coloration limite se fixe aux environs de 0,015 mg. de mercure dans la prise d'essai, en opérant sur un volume total de 2 cm³. Elle n'est alors visible, nettement cependant, que dans l'axe du tube. Nous n'aurons d'ailleurs jamais à apprécier par ce procédé de telles doses de mercure, la méthode à l'hydrosulfite qui va suivre fournissant alors des résultats beaucoup plus nets.

b) *La limite supérieure.* — Lorsque la solution mercurielle est peu ou moyennement concentrée, la réaction produit presque immédiatement une coloration jaune brun ou bien provoque l'apparition de fins flocons de même teinte. Dans l'un comme dans l'autre cas, un dosage diaphanométrique est possible, soit directement, soit après agitation du tube. Mais si la quantité de mercure est trop importante, la floculation du précipité est abondante, rapide et partiellement irréversible en une suspension d'aspect homogène par agitation. Une appréciation colorimétrique s'avère difficile, sinon impossible, en tout cas peu exacte. Une dilution est alors nécessaire,

Elle peut être évitée à condition que la dose de mercure ne dépasse pas dans la prise d'essai 0,150 à 0,175 mg. de métal (volume total 2 cm^3). Au-dessus le dosage devient imprécis.

La sensibilité obtenue

Nous avons déterminé sur des quantités de mercure comprises entre les limites indiquées pour notre dosage, la plus faible dose de métal séparant deux essais voisins, mais nettement différents à l'appréciation diaphanométrique. La sensibilité obtenue est d'autant plus satisfaisante que la coloration est elle-même plus faible, fait général dans tout examen colorimétrique.

Dès le début d'utilisation de la méthode, la sensibilité est d'environ 0,003 mg. (coloration seulement perceptible dans l'axe du tube). Elle décroît progressivement en même temps qu'augmente la concentration du mercure. Elle passe ainsi à 0,005 pour des doses moyennes de toxique (0,050 mg.) et atteint 0,007 pour des quantités voisines de 0,100 mg. Enfin la sensibilité devient de 0,010 à 0,015 pour des taux de mercure approchant de la limite supérieure du dosage. Si l'on excepte le cas des quantités de mercure les plus faibles, l'erreur relative est toujours minime puisqu'elle atteint à peine 10 pour 100.

La gamme étalon

A partir de la solution mère de sublimé, il est facile de constituer une gamme d'étalons. Malheureusement la conservation de ces derniers est très mauvaise. Après un à deux jours leur coloration devient plus foncée, ensuite d'un brun noir très différent de leur teinte primitive. Le scellement des tubes permet de retarder quelque peu cette modification, surtout pour les plus fortes quantités de mercure, sans l'empêcher toutefois.

Dès lors deux solutions à envisager : établir extempora-

nément une gamme étalon et pratiquer les dosages en série comparativement à cette dernière; préparer, si possible, une série d'étalons artificiels de bonne conservation.

C'est vers ce dernier but que se sont dirigées nos recherches.

La réaction de Nessler produit une coloration jaune brun d'aspect initial homogène, en même temps qu'un louche blanchâtre. La coloration est proportionnelle à la quantité de mercure mise en œuvre et permet, de ce fait, un dosage diaphanométrique.

Quant au trouble plus ou moins intense de la solution nesslérisée, beaucoup d'auteurs l'ayant observé, en ont recherché l'origine. On trouvera l'étude critique de ces travaux dans la publication de Gillo [120]. A notre avis, deux causes principales président à son apparition : la présence d'électrolytes divers dans le liquide nesslérisé (sels alcalins ou de métaux lourds, hydroxydes), et l'insolubilité du produit de la réaction. L'action de CO_2 de l'air nous semble une raison fortement discutable. L'expérience prouve en effet avec facilité l'incertitude de cette affirmation.

Par la technique que nous utilisons il n'est pas possible d'éviter l'action d'électrolytes : excès d'iodure de potassium, d'hydroxyde de sodium. Par contre, on peut facilement régulariser leur action par l'emploi de quantités déterminées et fixes. D'autre part le caractère insoluble du produit de la réaction ne peut évidemment pas être modifié. Il faut donc opérer le dosage en présence de ce trouble.

Par suite, le problème de la création d'étalons artificiels est double : obtenir un liquide inaltérable, coloré de façon identique; essayer d'y produire un louche artificiel de même nature.

Après de nombreuses recherches nous avons pu obtenir un liquide coloré artificiel de teinte identique et absolument stable. La composition de ce liquide est essentiellement minérale.

Cette liqueur se rapproche de celle préconisée par DANET [63] en vue de l'établissement d'une échelle colorimétrique, bien que cette dernière ne nous fût connue qu'après l'achèvement de notre travail.

L'emploi de trois sels minéraux colorés nous a paru indispensable pour obtenir une teinte absolument identique à celle de la solution nesslérisée : nitrate de cobalt, dichromate de potassium, sulfate de cuivre. Les deux premiers réunis produisent une teinte trop claire qui doit être assombrie par l'addition de sulfate de cuivre.

Faire les solutions suivantes :

Solution A :

Nitrate de cobalt desséché (1) .	4,0 grammes.
Eau distillée	10 cm³.

Solution B :

Dichromate de potassium	1 gramme.
Eau distillée	100 cm³.

Solution C :

Sulfate de cuivre	2,5 grammes.
Eau distillée	10 cm³.

Mélanger : 1,40 cm³ de la solution A,
0,60 cm³ de la solution B,
2,40 cm³ de la solution C,
et ajouter environ 5 cm³ d'eau distillée.

Ce mélange, limpide, inaltérable à l'air conservé en flacon bouché, servira de solution mère pour l'établissement d'une gamme colorimétrique étalon.

(1) Le nitrate de cobalt, très hygroscopique, est utilisé après sa dessiccation à l'étuve. Ainsi que nous l'avions fait nous-même dans les débuts de nos recherches, ce sel peut être employé avec une certaine exactitude après un essorage soigneux de ses cristaux. Dans ces conditions, et pour l'échantillon dont nous nous sommes servi, la quantité indiquée de sel anhydre correspond à 5 grammes du même corps hydraté. Il est préférable cependant de se mettre à l'abri des erreurs occasionnées par de légères variations dans le taux d'hydratation du sel ordinaire, en utilisant ce dernier desséché.

Il ne nous a pas été possible d'obtenir une suspension colloïdale homogène, stable, parfaitement réversible par agitation après un certain temps de repos. Qu'il soit produit par des corps minéraux, simples ou complexes, ou par des corps organiques variés (gels, teinture d'essence en milieu aqueux...) le trouble colloïdal flocule après un temps plus ou moins long. Agité même vigoureusement, il ne se présente jamais sous l'état initial, sa micelle s'étant modifiée. Force est donc d'abandonner la création d'un louche artificiel. Il eût été d'ailleurs assez malaisé d'accorder son intensité avec le trouble variable des étalons mercuriels.

On peut cependant établir une gamme étalon par simple colorimétrie de la façon suivante : on examine sur fond blanc, en lumière naturelle d'intensité moyenne, des étalons établis d'après la réaction de Nessler, auxquels on ajuste, par dilution convenable de la solution mère, des étalons artificiels limpides. La comparaison sur écran blanc supprime le louche de la réaction type et il n'est regardé alors que l'égalité de coloration, coloration elle-même proportionnelle à la quantité de mercure. Par la suite, l'opération inverse pourra être pratiquée avec, d'une part la solution mercurielle à doser traitée selon la réaction de Nessler, et d'autre part l'étalon artificiel. On se place évidemment dans les mêmes conditions d'examen.

Il suffit d'établir ainsi une gamme étalon au moyen de quantités de mercure comprises entre les limites indiquées, et différant les unes des autres de 0,010 milligramme. A la vérité, un procédé semblable ne peut servir qu'à une approximation quantitative. Pour un dosage rigoureux il sera fait des étalons mercuriels, mais seulement aux alentours de la quantité approximative déterminée au moyen des étalons artificiels. L'intérêt de ces derniers est alors bien évident : ils suffisent à une détermination quantitative approchée et permettent de réduire le nombre des étalons à établir selon la réaction de Nessler.

Par suite de la nature colloïdale de la coloration et de

la charge négative des particules, Nichols et Willitz [212], Chiles [57], Gillo [120] préconisent judicieusement l'emploi d'un colloïde protecteur incolore, chargé de même sens. Après de nombreux essais, ils recommandent la gomme du Sénégal. L'obtention à l'état d'absolue pureté de cette solution gommeuse demande des soins nombreux et minutieux. Son utilisation, nécessaire dans le cas d'un dosage photométrique précis, ne semble pas indispensable pour une appréciation diaphanométrique ordinaire.

Application à la méthode toxicologique

La coloration obtenue au terme de la réaction de Nessler est, pour le mercure, absolument spécifique. Suivant la quantité de métal elle est représentée dans le Code Universel des Couleurs par les jaunes 211, 212, 213, 214, 215 (planche XV, Seguy [267]).

Une faible proportion de certains métaux étrangers produit au sein du liquide un louche ou même un précipité empêchant une appréciation diaphanométrique exacte. Il est nécessaire de les déceler, ou mieux, de les éliminer.

Il y a lieu, en particulier, de se méfier de la présence de plomb, d'argent, de bismuth, de cuivre (l'arsenic et l'antimoine ne sont nullement gênants) ou encore de compter sur la présence de baryum due à la technique elle-même (emploi d'un précipité adsorbant de sulfate de baryum).

Dès maintenant indiquons que d'infimes quantités de plomb ou de cuivre, métaux dont la présence est soit constante soit normale, n'affectent la réaction en aucune façon.

La technique

La technique est la suivante (voir également Labat [163]) :

Le résidu d'évaporation dans le vide sulfo-potassique est

dissous dans 2 cm³ d'eau distillée très exactement mesurés. Prendre un tube de verre d'environ 10 centimètres de hauteur et 7 à 8 millimètres de diamètre interne, dont on effile, après chauffage, l'extrémité fermée sur une distance de 1 à 2 centimètres. Le très léger précipité que nous aurons à séparer s'isole ainsi plus facilement.

Placer dans ce tube en agitant après chaque addition de liquide :

0,5 cm³ de la solution mercurielle,

0,5 cm³ de solution d'iodure de potassium à 0,5 pour 100,

0,25 cm³ de lessive de soude.

A ce moment, si le mercure est à l'état pur dans la prise d'essai, aucun trouble ni coloration ne se manifeste et l'addition de II gouttes de solution ammoniacale à 1 pour 100 fait apparaître la coloration spécifique recherchée. Mais toujours, après avoir ajouté la soude, nous voyons un léger trouble blanc envahir le liquide. Ce précipité est causé par la présence de baryum (formation d'hydrate de baryum) provenant de l'action de l'eau bromée sur le culot adsorbant de sulfate de baryum.

La cause de cette présence parasite est double à notre avis. D'une part, l'eau de brome dissout par suite de son action oxydante énergique une infime quantité de sulfate de baryum, ainsi que nous l'ont montré des essais effectués sur plusieurs échantillons réputés purs de ce corps. D'autre part, le lavage du culot adsorbant n'a certainement pas éliminé la totalité du sel soluble de baryum qui a servi à faire apparaître le précipité de sulfate. Même si l'élimination du sel soluble libre avait été complète, le précipité en aurait adsorbé une certaine proportion, laquelle est entraînée ensuite par l'action de l'eau bromée. On connaît, en effet, les erreurs qui peuvent survenir dans un dosage pondéral effectué au moyen de sulfate de baryum, par suite de l'élimination très difficile sinon impossible de la totalité du sel de baryum soluble précipitant. Bien que ces causes d'erreurs n'aient qu'un effet très restreint, elles suffi-

sent amplement à expliquer ici l'apparition du louche blanchâtre d'hydrate de baryum.

L'élimination de ce dernier est facile. Après addition de soude, on centrifuge le tube et, au moyen d'une très fine pipette, on fait passer la totalité du liquide surnageant dans un tube identique, mais non effilé et très bien calibré.

Le précipité est lavé avec 0,5 cm^3 d'eau distillée et, après une nouvelle centrifugation, on réunit les deux liquides. On ajoute II gouttes de solution d'ammoniaque à 1 pour 100 et on complète à 2 cm^3 exactement.

a) Il ne peut pas apparaître de précipité important, les fortes doses de mercure ont déjà été signalées et leur dosage s'est effectué volumétriquement.

b) Il apparaît nettement une coloration. On dose diaphanométriquement au moyen des étalons artificiels et naturels.

c) La coloration qui se manifeste est très faible ou nulle. Ne pas opérer de dosage et passer à la technique suivante.

Cas de la présence de métaux étrangers

a) *Argent et plomb.* — L'addition d'iodure de potassium produit, avec une certaine quantité de plomb, un précipité jaune vif cristallin, et avec l'argent un louche plus ou moins accentué blanc jaunâtre. On centrifuge le tube après agitation et le précipité se rassemble dans la partie effilée terminale. Après lavage du dépôt, la technique se poursuit comme il a été exposé plus haut.

Dans le cas de la présence d'argent, l'iodure d'argent apparaît sous un état colloïdal qui ne permet que difficilement d'obtenir un liquide limpide après centrifugation, même prolongée. Ajouter alors II gouttes d'une suspension de sulfate de baryum à 10 pour 100, laquelle, après centrifugation, entraîne la totalité de l'iodure d'argent. S'il restait cependant un louche à peine perceptible dans le liquide, l'examen de celui-ci sur fond blanc permettrait une appréciation colorimétrique suffisamment exacte.

Enfin si le plomb ou l'argent étaient en très forte proportion il y aurait lieu d'ajouter I ou II gouttes d'une solution d'iodure de potassium à 5 pour 100, de façon à obtenir un excès de ce sel nécessaire à la formation du sel double I_2Hg, 2 IK.

b) *Bismuth et cuivre.* — L'iodure de potassium a déjà permis de déceler le bismuth (coloration jaune clair due à la formation d'iodure de bismuthyle I_2 (BiO). La soude détruit cette coloration et fait apparaître un précipité d'hydrate de bismuth, séparé par centrifugation.

Quant au cuivre, au cas où le liquide primitif serait très légèrement coloré en bleu, verser seulement I ou II gouttes de lessive de soude. L'hydrate de cuivre est précipité. On le centrifuge. L'addition de soude est faite avec précaution, $(OH)_2Cu$ étant soluble dans un excès d'alcali avec une coloration bleue intense. Après élimination de l'hydrate centrifugé, on ajoute la quantité de soude complémentaire.

En résumé, l'élimination de tous les métaux parasites se fait soit sous forme d'iodure, soit sous forme d'hydrate. Quel que soit le stade, on centrifuge le précipité, et, après lavage, on continue sur la totalité des liquides la technique indiquée. Rappelons que de faibles quantités de plomb ou de cuivre, de même que la présence d'arsenic ou d'antimoine, permettent d'opérer sans aucune gêne, le mercure pouvant être alors considéré comme seul dans la prise d'essai.

Composition chimique du précipité

Comment expliquer, suivant la quantité d'ammoniaque utilisée, les variations de teinte, d'aspect, de rapidité d'apparition du précipité obtenu au terme de la réaction de Nessler ? Très certainement par une modification de sa composition chimique.

Notre but n'est pas ici d'en faire une étude systématique mais de dégager simplement les faits et résultats essentiels à la lumière des travaux les plus récents.

Malgré de nombreuses recherches, les composés iodo-ammoniés du mercure sont encore imparfaitement connus. On leur a attribué les formules les plus variées sans que la nomenclature en soit aujourd'hui rigoureusement fixée.

Cependant François a proposé une théorie qui restreint l'indétermination des formules (voir également Tourneux [296]). En accord avec nos observations, c'est cette explication, à la fois récente et précise, qui a retenu notre attention.

Traité par un excès d'iodure de potassium, le mercure de la prise d'essai se transforme en iodure mercurique, ensuite en sel double : I_2Hg, 2 IK. Solubilisé dans l'iodure de potassium, le mercure réagira sous la forme I_2Hg. Ainsi qu'il est facile de l'observer, l'action sur I_2Hg d'une solution ammoniacale plus ou moins concentrée fournit deux composés différents.

En solution concentrée :

$$I_2Hg + 2\ NH_3 = I_2Hg,\ 2\ NH_3\ (A).$$

En solution diluée :

$$3\ I_2Hg + 4\ NH_3 = 3\ I_2Hg,\ 4\ NH_3\ (B).$$

Ces corps intermédiaires, de couleur blanche, facilement isolables (François [100], Pesci [224], Lemoult [172]), mais instables à l'air, subissent une décomposition, l'action de l'ammoniaque se poursuivant. Cette décomposition se traduit par la formation de corps insolubles de couleur brune, déjà entrevus en 1823 par Caillot et Corriol [43]. Ces derniers composés contiennent moins d'iode mais sont plus riches en mercure que le composé primitif qui leur a donné naissance, ceci par substitution des atomes d'hydrogène par des atomes de mercure suivant des réactions limitées et réversibles.

Ainsi le composé d'addition (A) donnera :

$$2\ (I_2Hg,\ 2\ NH_3) + \text{Sol. conc. de } NH_3 = Hg_2IN + 3\ INH_4.$$

Le composé (B) fournira la réaction :

$$3\,(3\,I_2Hg,\,4\,NH_3) + NH_3 = Hg_9I_6N_4 + 12\,INH_4 + (n - 4)\,NH_3$$

Suivant la quantité d'ammoniaque il se forme deux corps différents : $Hg_9I_6N_4$ et Hg_2IN.

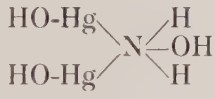
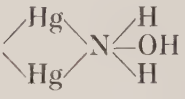
En comparant leur formule on remarque en effet que, proportionnellement à Hg et à I, le premier contient moins d'azote que le second (les deux corps ne différant que par I_2Hg). En effet :

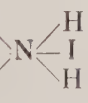
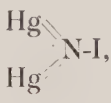
$$4\,(Hg_2IN) + I_2Hg = Hg_9I_6N_4.$$

Ceci correspond bien à leurs conditions de formation.

De plus, leur teinte est nettement différente ainsi qu'il est facile de l'observer : jaunes 211 à 215 pour $Hg_9I_6N_4$ et orangé 201 pour Hg_2IN (Seguy [267]).

Il faut noter enfin que l'iodure de dimercurammonium (Hg_2IN) regardé jusqu'ici par de nombreux auteurs comme instable à l'état anhydre a toujours été isolé sous cette forme, à l'état cristallisé, par François. Sa formule doit donc être considérée comme : $\begin{matrix} Hg \\ Hg \end{matrix} \diagdown\!\!\diagup N\text{-}I$ et non sous la forme d'iodure de la base de Millon.

Base de Millon :  dont l'oxyde est : 

et l'iodure :  , que l'on écrit souvent : 

En résumé nous dirons avec François, dont l'autorité nous semble ici indiscutable : « ... l'iodure de dimercurammonium n'est pas le seul composé brun qui se forme dans l'action du réactif de Nessler sur les solutions étendues d'ammoniaque en présence de soude... ».

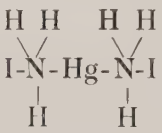
S'il était vrai qu'il se forme dans cette réaction un seul composé iodo-ammonié, ce qui semble très improbable vu

le grand nombre de corps très voisins et les réactions incomplètes qui leur donnent naissance, ce ne serait pas le corps Hg_2IN, contrairement à l'opinion généralement admise, mais bien $Hg_5I_6N_4$ sauf dans le cas tout à fait exceptionnel d'énormes concentrations en ammoniaque.

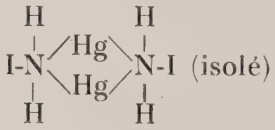
Pour terminer, indiquons la façon la plus exacte selon laquelle nous pouvons représenter par des formules développées les divers corps formés.

Deux grands groupes sont à séparer : les corps formés par des chaînes à deux ou à quatre atomes d'azote pentavalent (représentation meilleure que celle de Franklin [109], avec des atomes d'azote trivalent).

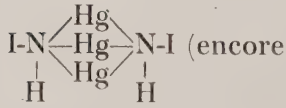
Le composé d'addition I_2Hg, 2 NH_3 (A) s'écrira :



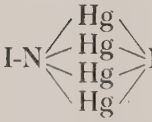
Par substitution progressive des atomes d'hydrogène par des atomes de mercure on obtient les corps suivants :



(isolé)

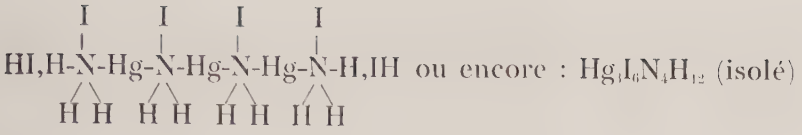


(encore inconnu)



soit 2 (Hg_2IN), isolé.

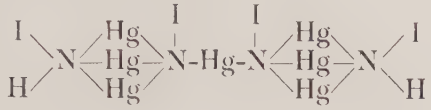
D'une façon analogue, le composé d'addition 3 I_2Hg, 4 NH_3 (B) fournira des composés à quatre atomes d'azote pentavalent. Il s'écrira ;



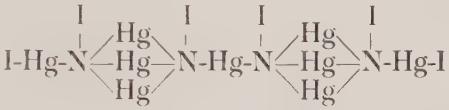
ou encore : $Hg_4I_6N_4H_{12}$ (isolé)

On a mis en évidence un composé intermédiaire plus riche en mercure, de formule générale : $Hg_7N_4I_4H_2$.

Il peut être représenté par :



Enfin, après substitution totale, on obtient le corps $Hg_9I_6N_4$, qui a été isolé.



Telles sont les quelques explications théoriques qu'il y avait lieu d'apporter ici. Elles sont succinctes et malgré les nombreux travaux consultés souvent insuffisantes. Cela tient à la complexité de la question : réversibilité de la plupart des réactions et leur équilibre variable suivant des conditions expérimentales parfois très voisines, multiplicité des corps formés avec leur aspect très semblable, leur insolubilité, leur difficile séparation, etc.

Nous avons cependant essayé d'expliquer ou de préciser certains aspects importants de la question permettant une meilleure interprétation des faits observés.

2° Second dosage diaphanométrique, à l'aide de la méthode à l'hydrosulfite

Labat [161], en 1906, signale un procédé de dosage du mercure au moyen de l'action réductrice de l'hydrosulfite sodico-zincique.

Ce réactif se prépare à froid au moyen de grenaille de

zinc mise au contact d'une solution de bisulfite de sodium. Son utilisation doit être immédiate. Son efficacité décroît avec le temps pour devenir très faible après quelques minutes de contact à l'air.

Un à deux centimètres cubes de liquide mercuriel sont placés dans un petit tube dans lequel on verse IV à V gouttes de réactif frais. Par réduction du métal il apparaît à froid un trouble d'importance variable, mais proportionnel à la quantité de mercure à déterminer. On dose par comparaison avec des étalons. Les limites indiquées par l'auteur sont de 2 à 15 milligrammes de mercure par litre, ce qui, en opérant sur 1 à 2 cm^3 de solution, correspond à 0,002-0,015 mg. dans la prise d'essai.

Nous utilisons ce procédé en nous servant d'une solution aqueuse d'hydrosulfite de sodium. L'emploi de ce sel, qu'il est maintenant facile de se procurer dans le commerce, supprime la fabrication préalable du réactif. De plus il est relativement stable à l'air sec, mais s'oxyde facilement au contact de l'humidité. Sa conservation est très satisfaisante en flacon bien bouché.

En milieu aqueux (sa solubilité mal déterminée est d'environ 20 pour 100) il est évidemment altérable, d'où la nécessité d'employer une solution extemporanée.

Sa décomposition répond à l'équation suivante :

$$2\ S_2O_4Na_2 = SO_2 + SO_3Na_2 + S_2O_3Na_2.$$

Diverses substances exercent une action stabilisante sur les solutions aqueuses d'hydrosulfite de sodium (Lumière et Seyewetz [180, 181]), tout en étant sans action sur leurs propriétés réductrices : carbonates alcalins, ammoniaque et amines. Malgré leur efficacité certaine il ne nous semble pas utile de les employer. La stabilité de la solution (Costeanu [60]), si elle est de courte durée, est largement suffisante pour permettre d'opérer, même sans hâte, de nombreux dosages.

La décomposition de l'hydrosulfite de sodium est favo-

risée par l'élévation de la température. Aussi sa solution aqueuse sera-t-elle effectuée à froid, ainsi que le dosage. De même, l'acidité du milieu influence défavorablement son action réductrice. Son efficacité diminue avec l'augmentation des ions H+ dans la solution. Un milieu acide provoque de plus l'apparition d'un trouble blanc jaunâtre colloïdal important (précipité de soufre), qui augmente avec le temps et interdit de ce fait tout dosage. Telle est la raison pour laquelle la solution mercurielle doit être aux environs de la neutralité.

D'autre part, la dissolution de l'hydrosulfite dans l'eau distillée provoque également l'apparition d'un louche blanchâtre, le sel étant légèrement hydrolysé. Ne pouvant être utilisée ainsi, la solution est pratiquée dans un tube à centrifuger, lequel est soumis sur-le-champ à une centrifugation énergique et rapide. Quelques gouttes de la partie supérieure du liquide servent de réactif.

Le titre de la solution aqueuse utilisée est de 15 pour 100.

Le baryum dont nous avons déjà signalé et expliqué la coexistence avec le mercure dans le résidu d'évaporation, perturbe ici aussi le dosage. En effet, au cours d'un essai à blanc, ajoutons quelques gouttes de la solution aqueuse d'hydrosulfite au liquide ayant solubilisé le dépôt obtenu après évaporation du liquide bromé. En l'absence de mercure nous voyons se développer un trouble blanc important. Au contact de l'hydrosulfite, de ses impuretés (sulfates en particulier) et de ses produits d'hydrolyse, le baryum provoque l'apparition d'un léger précipité. L'élimination préalable de ce métal est ici aussi une nécessité. Elle s'effectue sous la forme de sulfate par l'addition de quelques gouttes d'une solution de sulfate de sodium (1). Une centrifugation précipite ensuite totalement le sulfate de

(1) Solution de sulfate de sodium. — Cette solution a été antérieurement utilisée en vue de produire le précipité adsorbant de sulfate de baryum.

Sulfate de sodium	10 gr.
Eau distillée	100 cm³.

baryum formé. Mais craignant que ce sulfate de sodium ne transforme une certaine quantité de mercure en sel basique insoluble, nous ajoutons auparavant au liquide mercuriel un excès d'iodure alcalin. Le volume de la solution d'iodure de potassium ajouté est ici plus faible que celui utilisé pour le premier dosage diaphanométrique, les quantités de mercure à doser étant également moindres (1). Le mercure est alors sous la forme de complexe iodomercurique sur lequel l'ion SO_4— — n'a aucune action, mais qui est au contraire intégralement réduit au contact de l'hydrosulfite de sodium.

La technique

La technique à suivre est la suivante (Cambar [45]) (voir également cet exposé dans le travail de Labat [163]) :

Placer successivement dans un petit tube identique à ceux utilisés dans le dosage diaphanométrique précédent (hauteur 10 centimètres, diamètre interne 8 millimètres, fond effilé sur 1 à 2 centimètres) :

0,5 cm³ exactement mesuré de la solution aqueuse mercurielle provenant de la reprise par 2 cm³ d'eau distillée du résidu d'évaporation,

0,25 cm³ d'une solution d'iodure de potassium à 0,5 pour 100,

II ou III gouttes d'une solution de sulfate de sodium à 10 pour 100.

Agiter. Attendre deux à trois minutes. Centrifuger.

Prélever avec une fine pipette la totalité du liquide surnageant, et la verser dans un tube de verre blanc très bien calibré, de mêmes dimensions (10 centimètres, 8 millimètres) mais non effilé à l'extrémité.

Laver le dépôt restant avec 0,5 cm³ d'eau distillée. Après

---

(1) Solution d'iodure de potassium :
Iodure de potassium ..... 0,5 gr.
Eau distillée ..... 100 cm³.

une nouvelle centrifugation, joindre les eaux de lavage au liquide précédent.

Faire d'autre part dans un tube à centrifuger la solution suivante :

1,5 gr. d'hydrosulfite de sodium,

10 cm^3 d'eau distillée.

Agiter. Centrifuger énergiquement.

Ajouter V gouttes du liquide surnageant à la prise d'essai mercurielle. Agiter. Compléter avec de l'eau distillée jusqu'à un volume total exact de 2 centimètres cubes.

Le dosage

Il s'effectue par comparaison avec des étalons établis extemporanément d'une façon identique. Leur conservation est en effet éphémère.

L'examen des tubes se produit dans les meilleures conditions expérimentales sur fond noir, en lumière latérale, artificielle (c'est-à-dire d'intensité constante) et indirecte. L'utilisation d'une source lumineuse enrichie en rayons bleus et violets, lampes dites « lumière du jour », favorise l'examen diaphanométrique. Encore plus favorable est l'emploi de la lumière fournie par la combustion d'un ruban de magnésium.

La spécificité

L'action réductrice de l'hydrosulfite de sodium n'est pas spécifique appliquée au mercure.

Bien que dans les conditions de l'expérience, ce réducteur soit absolument sans action sur les sels de cadmium, d'antimoine, d'arsenic, et aussi de manganèse, de zinc, il réduit les composés de mercure, de cuivre, d'argent, de bismuth et fournit un louche blanc avec les sels de plomb.

L'argent et le bismuth, éléments ni constants ni normaux dans l'organisme, ne peuvent en aucune façon être une

gêne dans le cas d'une analyse toxicologique ordinaire. Leur élimination n'a pas été envisagée.

Par contre, des essais ont été pratiqués avec de très faibles quantités de cuivre. Elles n'apportent aucun trouble dans le dosage du mercure. Seules des doses assez fortes, très différentes de celles relevées à l'état normal dans l'organisme, feraient apparaître un léger trouble rougeâtre.

Quant au plomb, il est possible de l'éliminer avec facilité. Les additions successives d'iodure de potassium et de sulfate de sodium le précipitent en effet partiellement sous la forme d'iodure, mais plus complètement en sulfate insoluble. Après centrifugation du précipité, le mercure est dosé comme s'il était seul. De la sorte, le trouble apparu dans le dosage du mercure, s'il n'est pas absolument caractéristique de la présence de ce métal, possède dans notre technique une spécificité relative très satisfaisante.

La sensibilité

La limite inférieure extrême de sensibilité de la méthode est de 0,002 milligramme de mercure. Quant à la limite supérieure elle se situe, dans les mêmes conditions, à 0,030-0,040 milligramme. Jusqu'à 0,050 milligramme de mercure (dose extrême) le dosage est possible tout en diminuant de sensibilité.

L'écart le plus faible perceptible entre deux étalons voisins est variable suivant les quantités de mercure. Il est de 0,001 mg. pour les plus faibles doses (jusqu'à 0,010 mg. de mercure environ), puis passe à 0,002 et 0,003 mg. pour des quantités de mercure moyennes et supérieures.

L'erreur est de toute façon, quant à la comparaison des étalons, au maximum de 10 pour 100.

3° Troisième dosage diaphanométrique, à l'aide de l'iodomercurate de strychnine

Historique et discussion

Après la mise au point de la méthode précédente, nous avons entrepris l'étude du procédé de Golse et Jean [124]. Il permet également le dosage de très petites quantités de mercure au moyen de la formation d'un léger précipité d'iodomercurate de strychnine, réaction déjà préconisée par Golse [122]. Indiquons, dès à présent, que les résultats obtenus sont très sensiblement identiques.

La technique proposée par les auteurs est la suivante :

La prise d'essai mercurielle (1 cm^3) est additionnée de : 0,1 cm^3 d'une solution d'iodure de potassium à 0,5 pour 100 et de 0,1 cm^3 d'une solution de sulfate de strychnine à 2,5 pour 100.

Le trouble apparu est comparé à des étalons établis dans des conditions identiques.

Plus tard Ssinjakowa [280] utilise cette même méthode. Cet auteur en précise les conditions de sensibilité et l'utilise au dosage des vapeurs de mercure dans l'air.

Indiquons, dès maintenant, quelle est la réaction produite dans de semblables conditions.

Un excès d'iodure de potassium transforme le sel de mercure de la prise d'essai en iodomercurate alcalin I_2Hg, 2 IK. L'addition d'un sel d'alcaloïde produit le remplacement d'une molécule d'iodure de potassium par la base alcaloïdique. Cette substitution conduit à la formule : I_2Hg, Alcaloïde, IK.

Les travaux les plus récents sur les iodomercurates d'alcaloïdes ont montré que cette formule simple n'est pas la seule possible : Maricq [186], François et Blanc [107]. Il en existe en effet quatre types principaux qui peuvent se représenter ainsi :

I_2Hg, Alcaloïde, IK,
$(I_2Hg)^2$, Alcaloïde, IK,
$(I_2Hg)^3$, (Alcaloïde, IK)^2,
I_2Hg, (Alcaloïde, IK)^2.

La préparation et l'analyse de l'iodomercurate de strychnine ont conduit François et Blanc à considérer sa formule d'une façon très simple :

I_2Hg, strychnine, IK,
ou encore : I_2Hg, $C_{21}H_{22}N_2O_2$, IK.

C'est cette forme qu'ont adoptée Golse et Jean, et qui semble également la plus exacte à Polonowski et Cappelacre [230].

Signalons cependant que Jonesco-Matiu [148] accepte la représentation différente suivante :

$(I_2Hg)^3$, (Alcaloïde, IK)^2,

mais les résultats qu'il obtient ne sont pas exactement d'accord avec la théorie.

La formule généralement admise : I_2Hg, $C_{21}H_{22}O_2N_2$, IK, nous indique un taux de mercure de 21 pour 100 du poids total du précipité, proportion très avantageuse pour la sensibilité de la réaction recherchée.

Il semblerait qu'à partir du précipité obtenu il soit possible d'en isoler le mercure et de le doser, par exemple par iodométrie. Mais la précipitation du métal n'est pas intégrale, ainsi que l'a montré Jean. Il intervient un équilibre entre l'iodomercurate d'alcaloïde formé et ses générateurs, ce qui empêche toute réaction complète et quantitative. En fait, seule est permise une appréciation diaphanométrique par comparaison avec des étalons similaires. En effet, sous certaines conditions, l'intensité du louche apparu varie en raison directe de la quantité de mercure mise en jeu, les proportions respectives et dûment déterminées du sel d'alcaloïde et d'iodure de potassium

restant fixes. C'est l'étude de l'action des divers générateurs du complexe que nous allons exposer.

Les auteurs ayant étudié la question opèrent toujours en milieu neutre. La réaction ne peut, il est vrai, avoir lieu en présence d'une alcalinité même faible, ce qui aurait pour effet la libération de l'alcaloïde et l'apparition d'un trouble blanc parasite. A notre avis, opérer aux alentours immédiats de la neutralité apporte des perturbations au dosage.

Ajoutons à 1 cm³ de solution d'iodure de potassium, 1 cm³ de solution de sulfate de strychnine (1). Nous voyons apparaître, assez vite parfois (dix à vingt minutes), de longs cristaux blancs, aiguillés, d'aspect soyeux. Ces formations cristallines d'iodhydrate d'alcaloïde sont une gêne et une cause d'erreur pour le dosage diaphanométrique. Elles ne se dissolvent d'autre part que très partiellement à froid après addition d'acide acétique. Leur dissolution est par contre aisée à chaud.

De plus peuvent également se montrer, mais d'une façon très rare, des cristaux tabulaires de strychnine elle-même, après un contact plus ou moins prolongé, et par suite, sans doute, de l'alcalinité du verre transmise au liquide.

On peut facilement éviter de tels inconvénients par l'emploi d'une légère acidité acétique. On utilise alors la réaction de Tanret inversée.

En outre, l'acide acétique apporte d'autres avantages. Le précipité est plus divisé, plus léger et se remet facilement en suspension après une faible agitation du tube. Il contient

---

(1) Pour tous nos essais nous avons utilisé les solutions ou liquides suivants :

Solution d'iodure de potassium :
- Iodure de potassium ..... 0,5 gr.
- Eau distillée ..... 100 cm³.

Solution de sulfate de strychnine :
- Sulfate de strychnine ..... 1,5 gr.
- Eau distillée ..... 100 cm³.

Acide acétique pur.

Solution mère de bichlorure de mercure :
- Bichlorure de mercure ..... 1,335 gr.
- Eau distillée ..... 1.000 cm³.

exclusivement, ainsi que de nombreux examens microscopiques nous l'ont montré, de très fins cristaux aiguillés, irrégulièrement groupés autour d'un centre commun, et disposés en masses désordonnées. Ces formes cristallines sont de l'iodomercurate de strychnine. On ne trouve alors ni longues aiguilles d'iodhydrate, ni cristaux de base alcaloïdique.

Tout d'abord, et d'une façon très apparente si le précipité est important, apparaît un louche d'aspect amorphe qui fait place peu à peu à de petits cristaux en suspension très divisée dans le liquide où leur présence provoque des reflets légèrement moirés. Telle est la raison pour laquelle le dosage a intérêt à être effectué pendant les trente à quarante minutes, au maximum, qui suivent l'apparition du précipité.

La réaction se produit en ajoutant, dans l'ordre, les liquides suivants :

Prise d'essai mercurielle,
Excès d'iodure de potassium,
Acide acétique,
Sulfate de strychnine.

Examinons l'influence sur la réaction, de quantités variables de ses divers générateurs.

1° *L'iodure de potassium*

Les essais qui sont résumés ci-contre ont été pratiqués avec des quantités moyennes d'acide acétique et de sulfate de strychnine. Le titre des solutions utilisées a déjà été mentionné.

La quantité de mercure mise en œuvre est de même d'importance moyenne (0,010 mg.), au regard de la sensibilité de la réaction étudiée.

SOLUTION MÈRE Cl_2Hg diluée à 2 p. 100 1 cm³ = 0,020 mg. de Hg	SOLUTION IK à 0,5 p. 100	EAU DISTILLÉE	ACIDE ACÉTIQUE	SOLUTION de sulfate de strychnine à 1,5 p. 100	TROUBLE OBTENU
0,50 cm³	2,0 cm³		5 gouttes	4 gouttes	Trouble faible et léger précipité immédiat
—	1,5 —	Quantité	—	—	
—	1,0 —	nécessaire à	—	—	Trouble à peu près normal mais très léger précipité
—	0,80 —	l'égalisation	—	—	
—	0,60 —	des	—	—	
—	0,40 —	volumes	—	—	Trouble identique
—	0,30 —	(2,5 cm³)	—	—	
—	0,20 —		—	—	
—	0,10 —		—	—	

Un excès trop important d'iodure de potassium provoque l'affaiblissement du trouble recherché, moins, à notre avis, par dissolution du précipité colloïdal d'iodomercurate d'alcaloïde, que par floculation de ce corps. L'emploi d'une quantité moyenne (0,5 cm³) sera donc préconisée. Elle contient 2,5 mg. d'iodure de potassium ou encore environ 1,90 mg. d'iode.

Une telle quantité d'iode correspond d'après la formule I_2Hg, $C_{21}H_{22}N_2O_2$, IK, à presque exactement 1 milligramme de mercure. Comme le dosage ne permet que d'apprécier des quantités de toxique comprises entre 0,002 et 0,050 mg. ainsi que nous le préciserons plus tard, la proportion d'iodure non utilisée est très importante quelle que soit la dose de mercure. La réaction aura donc lieu, de toute façon, en présence d'un gros excès d'iodure.

2° *L'acide acétique*

Résultats des essais effectués avec des quantités variables de cet acide :

SOLUTION MÈRE Cl_2Hg diluée à 2 p. 100 1 cm³ = 0,020 mg. de Hg	SOLUTION IK à 0,5 p. 100	ACIDE ACÉTIQUE	EAU DISTILLÉE	SOLUTION de sulfate de strychnine à 1,5 p. 100	TROUBLE OBTENU
0,50 cm³	0,5 cm³	2 gouttes	Quantité nécessaire à l'égalisation des volumes	4 gouttes	Trouble identique
—	—	3 —		—	
—	—	4 —		—	
—	—	5 —		—	
—	—	6 —		—	
—	—	7 —		—	
—	—	8 —		—	
—	—	9 —		—	Trouble plus léger
—	—	10 —		—	Trouble léger
—	—	12 —		—	Trouble faible
—	—	15 —		—	Aucun trouble
—	—	20 —		—	Aucun trouble

Un excès d'acide détruit, en le dissolvant, le précipité formé. Les essais effectués en présence de XV à XX gouttes d'acide acétique n'ont, en effet, montré aucun trouble. Par contre, une acidité même faible, convient parfaitement à la réaction, le trouble recherché étant insensible à des variations même assez marquées du taux d'acidité. Ainsi, une seule goutte d'acide acétique suffit à assurer une réaction régulière, le volume total étant de 2 cm³.

Néanmoins, nous préconisons l'emploi d'une quantité moyenne (0,20 cm³, environ V gouttes), afin de se mettre à l'abri de toute cause d'erreur que pourraient occasionner des variations du milieu réactionnel.

3° *Le sulfate de strychnine*

Le tableau ci-contre résume les recherches.

SOLUTION MÈRE Cl_2Hg diluée à 2 p. 100 1 cm³ = 0,020 mg. de Hg	SOLUTION IK à 0,5 p. 100	ACIDE ACÉTIQUE	SOLUTION de sulfate de strychnine à 1,5 p. 100	EAU DISTILLÉE	TROUBLE OBTENU
0,50 cm³	0,5 cm³	0,2 cm³	2 gouttes		
—	—	—	3 —		
—	—	—	4 —	Quantité	Trouble
—	—	—	5 —	nécessaire	identique
—	—	—	6 —	à	
—	—	—	7 —	l'égalisation	
—	—	—	8 —	des	
—	—	—	9 —	volumes	Trouble
—	—	—	10 —		légèrement
—	—	—	12 —		plus faible
—	—	—	14 —		et précipité peu important

L'addition de 0,25 cm³ de solution de sulfate de strychnine (environ V gouttes) assure une réaction très régulière. Tenant compte du poids moléculaire du sel de strychnine hydraté à 5 H_2O, une telle quantité correspond nettement à plus de 1 mg. de mercure. La remarque faite au sujet de l'iodure de potassium s'applique ici également. La réaction s'opère toujours en présence d'un excès important de sulfate d'alcaloïde.

Ainsi le dosage se trouve, de toute façon, en présence d'un fort excès d'iodure de potassium et de sulfate de strychnine et s'effectue, de ce fait, dans des conditions identiques quant aux concentrations des générateurs, pratiquement inchangées. L'équilibre chimique peut être considéré comme invariable étant à peine modifié par la présence de faibles doses de mercure. Le trouble d'iodomercurate de strychnine servant au dosage ne provient que de l'addition du mercure, ainsi qu'il est facile de s'en assurer. Si

le précipité ne contient pas la totalité du métal de la prise d'essai, l'intensité du trouble apparu se trouve proportionnelle aux quantités de mercure introduites. Dès lors elle se prête très bien à un dosage diaphanométrique.

La sensibilité

Ce dosage permet, de même que le précédent, d'obtenir une sensibilité extrême. Les essais suivants ont été pratiqués au moyen de la solution étalon contenant 0,020 mg. de mercure par centimètre cube, soit 0,001 mg. par goutte de liquide (compte-gouttes normal).

a) *La limite inférieure :*

SOLUTION MÈRE Cl_2Hg diluée à 2 p. 100 1 cm³ = 0,020 mg. de Hg	EAU DISTILLÉE	SOLUTION IK à 0,5 p. 100	ACIDE ACÉTIQUE	SOLUTION de sulfate de strychnine à 1,5 p. 100	RÉSULTATS
1 goutte		0,5 cm³	0,20 cm³	0,25 cm³	Rien
2 —	Quantité nécessaire à l'égalisation des volumes (1 cm³)	—	—	—	Trouble immédiat presque imperceptible
3 —		—	—	—	Trouble immédiat
4 —		—	—	—	Trouble croissant
5 —		—	—	—	
6 —		—	—	—	
7 —		—	—	—	
8 —		—	—	—	
9 —		—	—	—	
10 —		—	—	—	

A partir de 0,003 mg. de mercure, le trouble apparaît immédiatement. La limite extrême est donc de 0,002 mg. de mercure dans la prise d'essai, en opérant sur un volume total d'environ 2 cm³.

L'essai contenant 0,001 mg. de métal doit être regardé comme négatif tant est presque imperceptible le trouble qu'il manifeste après deux à trois minutes de contact.

b) *La limite supérieure.* — Nous ne pouvons que répéter les remarques précédemment exposées. Une forte quantité de mercure produit un trouble trop abondant pour être susceptible d'un dosage précis. Ainsi en advient-il aux alentours de 0,050-0,060 mg. de mercure. Une dilution serait nécessaire pour l'appréciation rigoureuse de doses plus importantes.

c) *Degré de sensibilité.* — Toutes les méthodes néphélométriques présentent les mêmes défauts : absence de sensibilité aux limites extrêmes. L'erreur relative devient en effet très forte pour le dosage de quantités infimes de métal, malgré l'appréciation possible de faibles écarts entre deux étalons voisins. De même, la sensibilité décroît grandement par suite de l'opacité du trouble formé si les doses de mercure deviennent importantes.

Jusqu'à 0,010 mg. de mercure, deux étalons peuvent être aisément séparés quand ils ne contiennent que 0,001 mg. de métal de différence. Mais cette quantité passe bientôt à 0,002 mg., ensuite atteint progressivement 0,005 mg. aux alentours de la limite supérieure (0,050 mg.).

L'erreur doit être, ici également, considérée comme inférieure ou tout au plus égale à 10 pour 100.

Les étalons

Il n'est pas possible de conserver en bon état une gamme d'étalons établis selon la technique indiquée. Ainsi qu'il advient dans tous les cas similaires, le trouble colloïdal ne se prête à un dosage précis que dans des limites de temps le plus souvent réduites. Le louche homogène initial se modifie, en effet, assez vite et diminue d'intensité, moins par suite de sa dissolution, que par grossissement de sa micelle. Cette dernière, après sa floculation, se trouve sous

un état sinon définitif, du moins partiellement irréversible, même après agitation. Une comparaison effectuée à ce moment comporterait des erreurs importantes, principalement en vue de l'appréciation des plus faibles doses de métal. La même observation ne peut que s'appliquer également pour des étalons artificiels.

On a essayé l'addition de substances stabilisantes ou protectrices de l'état colloïdal recherché : solution faible de gélatine, sirop de sucre, gelée d'agar... Tous ces adjuvants n'apportent aucune amélioration, bien au contraire. Ajoutés, ils provoquent la diminution du trouble de la réaction, et de ce fait en abaissent la sensibilité dans de fortes proportions. Pour les mêmes raisons que nous, Ssinjakowa en a rejeté l'emploi.

Un dosage correct ne peut donc s'effectuer que comparativement à des étalons établis sur-le-champ et selon la technique indiquée.

Application à l'analyse toxicologique.

La technique

Un semblable procédé de dosage peut être utilisé avec succès dans la méthode toxicologique que nous proposons.

Une partie de la solution mercurielle provenant de la dissolution par 2 cm^3 d'eau du résidu d'évaporation dans le vide sulfo-potassique, est traitée par un excès d'iodure de potassium. Le baryum entraîné dans cette liqueur pour les raisons déjà indiquées, est précipité par quelques gouttes d'une solution de sulfate de sodium, ensuite éliminé par centrifugation en sulfate insoluble. Le mercure reste sous la forme d'iodomercurate alcalin. L'addition d'acide acétique, puis d'une solution de sulfate de strychnine, produit un louche blanchâtre d'iodomercurate de strychnine, proportionnel à la quantité de mercure présente dans la solution.

La technique à suivre est la suivante :

Prendre un petit tube de verre d'environ 10 centimètres de longueur et 7 à 8 millimètres de diamètre interne. Y verser successivement :

0,5 cm^3 de la solution mercurielle,

0,5 cm^3 d'une solution d'iodure de potassium à 0,5 gr. pour 100,

II gouttes d'une solution de sulfate de sodium à 10 pour 100.

Agiter. Laisser en contact deux à trois minutes. Centrifuger (l'emploi de petits tubes effilés à leur extrémité nous semble recommandable; le précipité est ainsi rassemblé avec facilité).

Prélever le liquide clair surnageant avec une fine pipette et le porter dans un petit tube de verre blanc, très propre, bien calibré (les dimensions des tubes utilisés ont déjà été indiquées). Laver avec quelques gouttes d'eau le culot de centrifugation. Joindre les eaux de lavage à la prise d'essai précédente. Ajouter alors :

V gouttes d'acide acétique,

0,25 cm^3 de solution de sulfate de strychnine à 1,5 pour 100.

Amener exactement au volume total de 2 cm^3.

Agiter. Attendre une à deux minutes.

Comparer avec des étalons obtenus de façon identique, sur fond noir, en lumière artificielle latérale enrichie en rayons bleus de préférence (lampes colorées, lumière produite par combustion du magnésium).

Le dosage est effectué avec le maximum d'exactitude si l'attente, après apparition de la réaction, n'excède pas vingt-cinq à trente minutes, principalement pour les doses de métal les plus importantes. Dans ces conditions la sensibilité reste aux environs de 0,002 mg. de mercure dans la prise d'essai.

Cette limite de sensibilité est identique à celle obtenue par la technique précédente,

La spécificité de la réaction

Dans les conditions expérimentales décrites, le cuivre, l'arsenic, l'antimoine, l'étain, le cadmium ne produisent aucun trouble ni coloration. Seuls parmi les métaux susceptibles d'être rencontrés, le plomb et le bismuth perturbent la réaction.

Le plomb fournit un précipité jaune d'iodure de plomb au moment de l'addition d'iodure de potassium. Mais ce dépôt cristallin n'apparaît qu'en présence d'une certaine quantité de métal, environ 0,05 mg. par 2 cm^3 de liquide. Néanmoins, au-dessous de cette proportion, mais seulement à son voisinage, l'acide acétique ajouté par la suite provoque l'apparition d'un léger précipité d'iodure de plomb, précipité dû à la plus grande insolubilité du sel plombique à froid, dans le milieu acide envisagé. Dans ce cas, il y a lieu de centrifuger la prise d'essai, de prélever la totalité du liquide clair et de continuer l'opération.

La coexistence de bismuth et de mercure perturbe fortement le dosage de ce dernier métal. Le bismuth, en présence d'iodure de potassium et d'un sel alcaloïdique, se transforme en iodobismuthate d'alcaloïde de couleur rougeâtre (certains réactifs de précipitation d'alcaloïdes sont d'ailleurs à base d'iodobismuthate alcalin). Cette coloration, d'intensité variable suivant les quantités de bismuth, interdit le dosage simultané du mercure. La séparation des deux métaux n'a pas été envisagée.

CHAPITRE IV

RÉSUMÉ PRATIQUE DE LA TECHNIQUE TOTALE

I. — TABLEAU SYNOPTIQUE DE LA MÉTHODE

A. Destruction de la matière organique.

B. Opérations en vue de la caractérisation du mercure.

C. Caractérisation du mercure et approximation de la quantité contenue dans la prise d'essai; possibilité d'un test toxicologique (1).

Pendant cette opération :

D. Concentration du mercure à l'état métallique réduit.

D'après les résultats approximatifs fournis au § C,

E. Emploi de la méthode volumétrique de dosage; ensuite possibilité d'un test toxicologique (1).

Sinon :

F. Opérations en vue d'obtenir le mercure sous forme de sel soluble en milieu aqueux.

Sur cette solution effectuer un dosage, suivant l'une des techniques diaphanométriques suivantes :

1° Au moyen de la réaction de Nessler inversée. Si cette méthode ne fournit aucune coloration nettement appréciable, utiliser l'un des deux autres procédés :

2° Au moyen de la réduction par l'hydrosulfite,

3° Ou encore au moyen de la formation d'iodomercurate de strychnine.

---

(1) Voir au chapitre « Tests toxicologiques », p. 135.

Dans ces trois derniers cas, possibilité de tests toxicologiques (1).

II. — LA TECHNIQUE TOTALE

Après le tableau précédent, il va être donné un résumé pratique de la technique proposée en vue de la recherche toxicologique qualitative et quantitative du mercure. Il est indiqué à la suite à quel moment, et dans quelles conditions optima, peuvent être réalisés des tests toxicologiques, preuves indubitables des conclusions de l'expertise (2).

A. — Destruction de la matière organique

1° *Cas des liquides faiblement organiques, urines par exemple*

Placer 100 cm^3 d'urine dans un ballon Pyrex à long col de 500 cm^3 de capacité. Ajouter 10 cm^3 d'acide chlorhydrique pur et 1 gr. environ de chlorate de potassium.

On adapte un réfrigérant ascendant et on chauffe avec modération jusqu'à ébullition très légère. De temps en temps on ajoute par le haut du réfrigérant quelques cristaux de chlorate, ceci jusqu'à concurrence de 1,5 à 2 gr. environ.

Pour la destruction d'urines d'herbivores, très alcalines, il est nécessaire d'utiliser une plus grande quantité d'acide : 40 cm^3, et d'opérer dans un ballon de 1 litre. On évite de la sorte des pertes possibles produites par une mousse abondante.

Le liquide chauffé se décolore peu à peu, et principalement, à la suite de chaque addition de chlorate. Après une heure et demie à deux heures, la destruction est terminée.

---

(1) Voir au chapitre « Tests toxicologiques », p. 135.

(2) Afin de guider plus sûrement le lecteur, les lettres capitales ou chiffres placés dans le tableau synoptique se retrouvent dans l'exposé de la technique, en tête de chacun des paragraphes correspondants.

Laisser refroidir. Enlever le réfrigérant, le laver avec quelques centimètres cubes d'eau distillée que l'on ajoute au liquide du ballon. Filtrer le tout sur papier.

Le liquide clair est alors traité en vue de caractériser le mercure, ainsi qu'il sera exposé plus loin, après obtention du produit homologue de destruction des organes.

2° *Cas des tissus ou viscères variés*

Diviser finement au ciseau 100 grammes d'organes. Les placer dans un ballon Pyrex de 1 litre, à long col.

Verser 80 cm^3 d'acide azotique à 40Bé.

Laisser en contact trois ou quatre jours, en agitant la masse de temps en temps. La possibilité de réduire la durée de macération azotique a déjà été signalée suivant, s'il y a lieu, le degré de putréfaction des organes traités.

Dans le cas de destruction des phanères (cheveux, poils, ongles...), il est bon de surveiller l'opération, l'attaque se produisant souvent *à froid* dès l'addition d'acide, avec un important dégagement de chaleur. On modère alors la réaction par refroidissement du ballon. Si la macération s'est effectuée sans incident, se méfier de la brutalité de la réaction dès le début du chauffage, lequel doit être très progressif.

Le temps de contact écoulé, ajouter 4 cm^3 d'acide sulfurique pur. Installer le réfrigérant ascendant. Chauffer très modérément.

Dès que l'attaque chimique commence, mettre le chauffage en veilleuse et le retirer au besoin, afin d'éviter une élévation exagérée de température. De toute façon maintenir une légère ébullition pendant environ deux heures.

La substance est alors totalement dissoute, surmontée des graisses encore fluides.

Laisser refroidir et se figer les corps gras.

A ce moment, filtrer sur tampon de coton dans un autre ballon identique. Les matières grasses restées sur l'enton-

noir sont placées dans le premier ballon en même temps que sont versés 10 à 15 cm³ d'eau distillée. Chauffer en agitant sans atteindre l'ébullition. Refroidir rapidement et filtrer à nouveau sur tampon de coton dans le deuxième ballon.

Recommencer une seconde fois cette même série d'opérations.

Liquide primitif et eaux de lavages ainsi réunis sont neutralisés, en refroidissant, par addition ménagée de lessive de soude pure. Opérer à la touche sur papier de tournesol. Le brunissement plus ou moins intense du liquide indique d'ailleurs le terme de la neutralisation.

A ce moment ajouter :

50 cm³ d'acide chlorhydrique,

2 à 3 gr. de chlorate de potassium.

Adapter à nouveau le réfrigérant et chauffer le ballon jusqu'à faible ébullition. On agite de temps à autre, tout en ajoutant quelques pincées de chlorate par le haut du réfrigérant, 1 à 2 gr. au total.

Au bout de une heure et demie à deux heures, le liquide a pris une teinte jaune plus ou moins pâle.

Laisser refroidir complètement. Filtrer sur papier et joindre au filtrat le produit de lavage du réfrigérant et du ballon (quelques centimètres cubes d'eau).

Le liquide provenant, soit de la destruction des organes, soit de la minéralisation de l'urine, est traité en vue de caractériser le métal toxique qu'il contient en solution sous la forme de sel halogéné.

B. — Opérations en vue de la caractérisation du mercure

Le liquide acide est neutralisé exactement par de la lessive de soude (touche sur papier de tournesol au moyen d'un agitateur effilé). Refroidir pour éviter une trop forte élévation de température.

Verser le liquide neutralisé dans un barboteur à hydrogène sulfuré préalablement gradué.

Ajouter : 0,5 cm³ d'acide chlorhydrique par portion entière de 30 cm³ de liquide neutre (taux maximum),

6 cm³ de la solution de cadmium (1).

Porter à SH_2 pendant deux heures, en faisant barboter lentement le gaz sulfhydrique. Laisser reposer vingt-quatre heures.

Ce temps de sédimentation peut être évité s'il est possible, suivant l'outillage dont on dispose, de centrifuger la totalité de la prise d'essai.

Siphonner le liquide surnageant au moyen d'une légère dépression. Le dépôt restant est alors centrifugé.

Dans le cas assez rare où la centrifugation s'opérerait mal, surtout après une violente agitation, il suffirait d'ajouter dans le tube à centrifuger quelques gouttes d'acide chlorhydrique N et d'agiter. Le rassemblement du précipité devient alors aisé.

Le culot obtenu, bien égoutté, est rapidement asséché en plaçant le tube dans un bain-marie très chaud. En même temps, au moyen d'une trompe à eau, on fait circuler à l'intérieur de ce tube un courant d'air. Le dispositif adopté est très simple, il sert à chasser l'hydrogène sulfuré apparu par dissolution régale des sulfures (voir le détail au chapitre : Caractérisation, p. 38).

Le dépôt est alors traité par 2 cm³ d'eau régale de composition :

Acide chlorhydrique ..... 2 volumes,
Acide azotique ..... 1 volume.

L'attaque, qui le plus souvent est rapide, devient immé-

---

(1) Nous avons utilisé la solution cadmique suivante :
Carbonate de cadmium ..... 1,53 gr.
Eau distillée ..... 90 cm³
Acide chlorhydrique ..... q. s. pour dissoudre.
Après dissolution, ajouter :
Eau distillée ..... q. s. pour 100 cm³.
(1 cm³ de cette solution contient environ 1 centigramme de cadmium.)

diate et totale si le tube est plongé quelques secondes et à plusieurs reprises dans un bain-marie non bouillant (60-70° environ).

Après cinq à dix minutes de contact, on procède au moyen d'un courant d'air et d'une légère dépression produits par une trompe à vide, à l'élimination du gaz sulfhydrique (voir fig. 1, p. 38). Cinq à dix minutes de ce traitement suffisent pour chasser à peu près totalement toute odeur sulfhydrique.

Centrifuger. Si, exceptionnellement, cette nouvelle centrifugation était imparfaite, pour éviter toute difficulté, signalons qu'il suffirait d'ajouter une pincée de sulfate de baryum finement pulvérisé et d'agiter. Le liquide clair surnageant contient la totalité du mercure.

C. — Caractérisation proprement dite du mercure et estimation approximative de la quantité présente

Prélever et verser dans un petit flacon à fond plat 0,5 cm³ du liquide présumé mercuriel (capacité du flacon : 8 à 10 cm³). Ajouter 4,5 cm³ d'eau distillée. Agiter.

D'autre part, dans un flacon identique au précédent, préparer un étalon en versant :

2 cm³ de solution mère de sublimé diluée à 10 pour 100 (1),

1,5 cm³ de solution cadmique déjà utilisée,

0,5 cm³ d'eau régale de composition signalée plus avant (un tiers azotique),

1 cm³ d'eau distillée.

Agiter le tout.

Prendre deux fils de cuivre de 7 à 8 cm. de long environ et de 1 mm. de diamètre. Aplatir au marteau l'une des

---

(1) Solution mère de sublimé :
Bichlorure de mercure ..... 1,335 gr.
Eau distillée ..... 1.000 cm³.
(1 cm³ de cette solution contient 1 milligramme de mercure.)
La prise d'essai utilisée représente 0,20 mg. de mercure.

extrémités de chacun d'eux (dimension de la partie modifiée : 3 mm. de largeur et à peu près 1 cm. de longueur). Il est très facile de corriger à la lime les légères irrégularités de la zone aplatie. Celle-ci est rapidement décapée à l'acide azotique et lavée à l'eau courante. L'extrémité non modifiée des deux fils de cuivre traverse le bouchon de liège servant à obturer chacun des deux flacons (prise d'essai et étalon) de telle sorte que ceux-ci étant bouchés, seul 0,5 cm. de la zone aplatie soit au contact du liquide mercuriel. Attendre ainsi vingt minutes.

Pendant ce temps préparer à double exemplaire, le papier réactif suivant :

Sur une bande de papier blanc assez fort (8 cm. sur 3 cm. environ) étendre au moyen d'un tampon de coton le réactif de Merget (1). Laisser sécher le papier à l'obscurité. Sa dessication peut être activée en le portant rapidement dans l'air chaud de la flamme du gaz.

Après les vingt minutes de contact, dégager les lames de cuivre et les laver à l'eau, à l'alcool, à l'éther. Papier réactif et lames de cuivre doivent être *rigoureusement secs*. Plier le papier réactif en deux, le pli étant dans le sens de la plus petite dimension. Opérer de même pour un papier fin et poreux, type papier à cigarette. Mettre chaque lame de cuivre à l'intérieur du papier le plus fin, lui-même placé entre les deux feuillets de papier réactif. Opérer sur l'ensemble une pression assez forte, par exemple en plaçant le tout entre les pages d'un gros livre.

Attendre dix minutes.

Après ce temps, le papier au contact de la lame étalon comporte une tache brune très évidente.

Dès lors, plusieurs cas à prévoir :

1° Le papier réactif entourant l'amalgame mercuriel de

---

(1) Réactif de Merget :
Nitrate d'argent ..... 8 gr.
Eau distillée ..... 15 cm³
Ammoniaque : q. s. pour dissoudre le précipité d'abord formé.
Conservation de ce réactif en flacon bien bouché et placé à l'obscurité.

la prise d'essai présente une tache encore plus apparente ou à peu près identique : le mercure est caractérisé et sa quantité est telle qu'un dosage volumétrique est possible.

Quantité totale de mercure : 0,8 mg. ou au-dessus.

2° Cette même tache est plus faible : la caractérisation est indubitable, mais le dosage doit être effectué par une des méthodes diaphanométriques.

3° Aucune trace n'est visible : ne pas conclure encore à l'absence de mercure; mais replonger la lame de cuivre dans le liquide à examiner, cette fois en ne la faisant tremper que sur une longueur de 2 mm.

Laisser ainsi vingt-quatre heures. Au bout de ce temps recommencer la série d'opérations déjà indiquées : séchage de la lame, fabrication d'un nouveau papier réactif. Le temps de contact, sous pression, de ce papier avec la lame de cuivre présumée amalgamée est, cette fois, de trois heures. Si, à ce moment, aucune trace brune n'est visible, c'est que la quantité de mercure contenue dans la prise d'essai était inférieure à 0,002 milligramme.

D. — Concentration du mercure a l'état métallique réduit

Faire passer le reste du liquide surmontant le culot de centrifugation (1/4 a été employé à la caractérisation du métal, voir fin du paragraphe B) dans un tube à centrifuger en verre fort, de contenance minimum de 18 cm^3. Par deux fois, au moyen de 1,5 cm^3 à chaque opération, laver le dépôt remis en suspension par agitation et centrifuger. Réunir la totalité des liquides dans le nouveau tube. Y verser alors goutte à goutte de la lessive de soude pure, en refroidissant et en agitant, jusqu'à persistance de légers flocons blancs d'hydrate de cadmium.

Ajouter à ce moment II ou III gouttes d'acide chlorhydrique. Le liquide devient limpide.

Verser ensuite :

2 cm³ de solution officinale de formol,

et 2,5 cm³ de lessive de soude.

Agiter après chaque addition de liquide.

Porter au bain-marie bouillant pendant cinq minutes.

Agiter à nouveau et centrifuger énergiquement.

Décanter avec soin la liqueur surnageant, et traiter le culot par 10 cm³ d'acide acétique dilué à 5 pour 100 (ajouter au besoin I à II gouttes d'acide acétique pour faciliter la dissolution).

Agiter avec un agitateur effilé jusqu'à disparition totale des flocons d'hydrate. On verse alors dans le tube :

1 cm³ de solution de sulfate de sodium à 10 pour 100,

et 1 cm³ de solution de chlorure de baryum à 10 pour 100.

Agiter encore et centrifuger.

Laver avec 10 cm³ d'eau et centrifuger à nouveau énergiquement.

Le mercure se trouve sous forme métallique réduite et adsorbé par un fin précipité de sulfate de baryum.

Si la quantité de mercure est suffisante (approximation préalable), il est procédé au dosage volumétrique.

E. — Méthode volumétrique de dosage

Au culot de centrifugation ajouter :

1 cm³ exactement mesuré de solution acide d'iodate de potassium (1),

1 cm³ de solution iodurée (2),

1 à 2 cm³ d'eau distillée.

Agiter. Ecraser au besoin les fines particules de mercure.

Après cinq à dix minutes de contact verser :

---

(1) Solution acide d'iodate de potassium :

Iodate de potassium pur	1,783 gr.
Acide sulfurique à 5 pour 100 en vol.	1.000 cm³.

(2) Solution iodurée :

Iodure de sodium	15 gr.
Eau distillée	q. s. pour 100 cm³
Ammoniaque	II ou III gouttes.

2 à 3 cm³ d'eau distillée,

IV ou V gouttes d'empois d'amidon,

et goutte à goutte, à l'aide d'une microburette, la solution 0,01 N de thiosulfate de sodium (1), jusqu'à décoloration exacte.

Soit n le nombre de centimètres cubes versés.

Opérer d'autre part, à l'aide des mêmes solutions, un essai à blanc de la façon suivante :

Placer dans un tube :

1 cm³ exactement mesuré de la solution d'iodate acide,

1 cm³ de la solution iodurée,

4 à 5 cm³ d'eau distillée,

IV ou V gouttes d'empois d'amidon.

Verser goutte à goutte la solution de thiosulfate 0,01 N jusqu'à disparition de la coloration bleue.

Soit N le nombre de centimètres cubes ainsi versés.

La quantité de mercure contenue dans la prise d'essai s'exprime de la façon suivante : $(N - n)$ = nombre de milligrammes.

D'une façon plus générale, s'il a été employé x cm³ de la solution d'iodate acide, la quantité de mercure est calculée d'après l'expression : $(x. N - n)$ milligrammes.

Limites : quelques milligrammes jusqu'à 0,6 mg. dans la prise d'essai. La quantité totale est alors de 0,8 mg. de mercure, un quart de celle-ci ayant été prélevé en vue de la caractérisation.

F. — Opérations en vue d'obtenir le mercure sous forme de sel soluble en milieu aqueux

Le dosage volumétrique ne pouvant être effectué par suite d'une quantité insuffisante de mercure, traiter le précipité de mercure réduit adsorbé par du sulfate de baryum, par 2 cm³ d'eau bromée saturée.

---

(1) Solution 0,01 N de thiosulfate de sodium :
Dilution à 10 pour 100 de la solution mère 0,1 N.

Bien agiter afin que tout le mercure soit dissous. Centrifuger après un contact de quatre à cinq minutes.

Après lavage à deux reprises avec 1 cm³ d'eau distillée, la totalité des liquides est placée dans une petite capsule. Celle-ci est portée au vide sulfurique et potassique. Le vide sera très progressif pour éviter des projections de liquide dues au dégagement gazeux. Dès obtention d'un résidu sec, dissoudre ce dernier dans 2 cm³ exactement mesurés d'eau distillée.

Sur cette solution est pratiqué l'un des trois dosages suivants :

1° *Premier dosage diaphanométrique (réaction de Nessler inversée)*

Placer dans un tube de verre (longueur 10 cm., diamètre interne 8 mm.) dont l'extrémité fermée a été effilée sur 1 cm. environ :

0,5 cm³ de solution mercurielle,

0,5 cm³ de solution d'iodure de potassium (1),

0,25 cm³ de lessive de soude.

Agiter. Attendre une à deux minutes et centrifuger.

Au moyen d'une très fine pipette, faire passer la totalité du liquide surnageant dans un tube identique, mais non effilé et très bien calibré.

Laver le léger précipité restant avec 0,5 cm³ d'eau distillée.

Réunir le produit de lavage au liquide précédent.

Ajouter alors II gouttes de solution ammoniacale (2) et agiter. Compléter avec de l'eau distillée jusqu'au volume total exact de 2 cm³. Attendre dix minutes environ (colo-

---

(1) Solution d'iodure de potassium :
Iodure de potassium ..... 0,5 gr.
Eau distillée ..... 100 cm³.

(2) Solution ammoniacale :
Ammoniaque ..... 1 cm³
Eau distillée ..... q. s. pour 100 cm³.

ration maximum) et comparer : soit avec des étalons préparés de façon identique, soit avec des étalons artificiels ainsi qu'il a déjà été dit au chapitre relatif à ce dosage.

Limites : quantités de mercure comprises entre 0,150 et 0,015 milligramme dans la prise d'essai.

Si la réaction précédente est à peine sensible, il est préférable de la délaisser et d'employer l'une des deux réactions suivantes.

2° *Second dosage diaphanométrique (à l'hydrosulfite)*

Celui-ci, qui peut d'ailleurs être utilisé en premier lieu, suivant la quantité présumée de mercure, s'effectue selon la technique suivante :

Prendre un petit tube de verre (longueur 10 cm., diamètre interne 8 mm.). Effiler son extrémité fermée sur 1 cm. à peu près et y placer successivement :

0,5 cm^3 de la solution mercurielle,

0,25 cm^3 de la solution iodurée précédente à 0,5 pour 100,

II gouttes de solution de sulfate de sodium à 10 pour 100.

Agiter. Attendre deux à trois minutes. Centrifuger.

Laver le faible dépôt avec 0,5 cm^3 d'eau distillée.

On réunit la totalité des liquides dans un tube de verre mince, blanc, rigoureusement propre, très exactement calibré (mêmes dimensions que le tube précédent, mais non modifié à son extrémité).

Avec exactitude amener le volume total à 1,5 cm^3.

D'autre part, placer dans un tube à centrifuger 1,5 gr. d'hydrosulfite de sodium et 10 cm^3 d'eau distillée.

Agiter vigoureusement et porter à la centrifugeuse quelques instants.

Verser aussitôt V gouttes de liquide clair dans le tube contenant la prise d'essai. Agiter. Attendre deux à trois minutes.

Comparer le trouble apparu, sur fond noir, en lumière

latérale, artificielle et indirecte, avec des étalons établis d'une façon identique.

Limites : quantités de mercure comprises entre 0,050 et 0,001 milligramme dans la prise d'essai.

Pour être complet, indiquons ici la possibilité d'effectuer un troisième microdosage diaphanométrique. Le premier lui sera préféré par suite uniquement de sa simplicité plus grande, les deux procédés ayant la même sensibilité.

3° *Troisième dosage diaphanométrique (à l'iodomercurate de strychnine)*

Placer successivement dans un petit tube de verre (longueur 10 cm., diamètre interne 8 mm.) et effilé à son extrémité :

0,5 cm^3 de solution mercurielle,

0,5 cm^3 d'une solution d'iodure de potassium à 0,5 pour 100,

II gouttes d'une solution de sulfate de sodium à 10 pour 100.

Laisser en contact deux à trois minutes en agitant. Centrifuger. Porter le liquide clair, au moyen d'une fine pipette, dans un tube de mêmes dimensions mais non effilé.

Laver le fin précipité avec V à VI gouttes d'eau. Centrifuger.

Joindre les eaux de lavage au liquide précédent.

Verser à ce moment :

V gouttes d'acide acétique,

0,25 cm^3 d'une solution de sulfate de strychnine à 1,5 pour 100.

Avec exactitude compléter le volume à 2 centimètres cubes, au moyen de quelques gouttes d'eau distillée.

Agiter. Attendre deux à trois minutes.

Comparer le trouble formé avec des louches obtenus dans les mêmes conditions expérimentales par l'emploi de quantités connues de mercure.

Les conditions optima d'examen, de même que les limites de sensibilité, sont identiques à celles indiquées dans la méthode précédente.

Nota. — Pour exprimer les résultats, et quel que soit le mode de dosage utilisé, ne pas perdre de vue que un quart de la quantité totale de mercure a été prélevé dès le début à fin de caractérisation.

CHAPITRE V

LES TESTS TOXICOLOGIQUES

GÉNÉRALITÉS

Il n'est pas un toxicologue qui n'ait apprécié, à l'issue d'une expertise, toute la valeur d'un test toxicologique sinon pour justifier ses conclusions, du moins en vue de concrétiser les résultats positifs de ses recherches.

Ces preuves chimiques de l'existence du poison se doivent de posséder vis-à-vis du toxique incriminé une spécificité absolue. Aucun doute ne doit être permis quant à l'identité du corps ainsi formé. Remarquons dès à présent, que l'énoncé de cette seule exigence élimine, pour beaucoup de cations, l'emploi de certaines de leurs réactions usuelles.

Le nombre des procédés utilisables se réduit encore fortement si l'on tient compte de l'extrême sensibilité qui leur est demandée. De nombreuses réactions en honneur dans l'analyse chimique minérale s'avèrent inaptes à déceler des doses dites toxicologiques de poison, doses parfois si minimes.

Il faut enfin que la méthode choisie puisse être pratiquée avec facilité conjointement au dosage, sans le gêner ou même l'empêcher parfois.

A notre avis, la formation d'un test toxicologique doit être partie intégrante d'une technique totale de recherche qualitative et quantitative du toxique, et de ce fait, tenir compte non seulement des exigences propres de celle-ci, mais encore des conditions générales inhérentes à toute

méthode toxicologique (en particulier présence de matières organiques).

Or, il faut bien dire que de telles considérations ont souvent plus ou moins partiellement échappé aux auteurs proposant certaines méthodes.

Nous ne parlerons pas ici de procédés peu sûrs préconisés en vue de la caractérisation du mercure, par exemple : formation de sulfure, ou encore apparition de métal réduit colloïdal. De semblables réactions ne présentent aucune valeur du point de vue nous intéressant seul ici, leur spécificité étant nulle. Enfin, à cette place, il n'est fait que mention, ce sujet devant être développé plus tard, de réactions diverses dites microchimiques. A leur sensibilité, qui est extrême, elles opposent le plus souvent une spécificité qui est douteuse.

La majorité des méthodes les plus sûres, ce sont en même temps les plus anciennes, utilise la formation d'iodure mercurique pour déceler le mercure avec certitude. Certes, ce sel possède un aspect caractéristique permettant une diagnose immédiate et indubitable. Néanmoins, son apparition est conditionnée par des limites de sensibilité qui rendent illusoire, dans certains cas, l'espoir d'obtenir une réaction positive.

Deux autres procédés ont fait également le sujet d'une étude attentive de notre part : la technique de Merget et la réaction de Nessler inversée. L'une comme l'autre, sous certaines conditions expérimentales, sont douées d'une spécificité absolue, bien que possédant une sensibilité très inégale. Cette dernière se montre extrême quant au procédé de Merget.

APPLICATION DE CES DIVERS TESTS AUX MÉTHODES DE DOSAGE PROPOSÉES

Quelle que soit la quantité de mercure à doser, et, de ce fait, quelle que soit la méthode de dosage utilisée, nous

avons étudié la possibilité d'obtenir un test toxicologique. Le choix de ce dernier est évidemment conditionné par les doses de métal dont on peut disposer.

Nous avons proposé l'emploi de la réaction de Merget en vue de la caractérisation préalable du mercure. La limite extrême de sensibilité, en présence de cadmium dans la prise d'essai, est de 0,002 milligramme de mercure.

La tache obtenue sur le papier réactif est elle-même un test toxicologique. Sa conservation est assurée si l'on a soin de la fixer par un traitement au thiosulfate de sodium, comme il sera dit plus loin.

1° *Obtention d'un test après avoir effectué le dosage volumétrique*

La totalité du mercure de la prise d'essai étant utilisée en vue de ce dosage, il est nécessaire, à l'issue de celui-ci, de concentrer à nouveau le métal engagé dans la réaction. Ainsi se trouve expliquée la raison pour laquelle nous avons repoussé l'emploi d'une solution stable d'iodomercurate de sodium pour obtenir le dégagement d'iode désiré, et avons employé une liqueur iodurée alcaline, de moins bonne conservation.

Au terme de ce dosage iodométrique, tout le mercure se trouve en solution sous forme d'iodomercurate alcalin. En même temps, le liquide contient de l'iodure en excès, du tétrathionate de sodium, du sulfate de baryum en suspension et de fins flocons d'empois d'amidon. Rien ne s'oppose à la séparation du mercure à l'état pur après action réductrice du formol en milieu alcalin. Il suffit d'opérer ainsi : centrifuger tout d'abord le tube dans lequel s'est effectué le dosage. On élimine ainsi la plus grande partie de l'empois d'amidon. Faire passer la totalité du liquide clair surnageant (ou au plus 10 cm^3, suivant le volume) dans un autre tube à centrifuger identique.

Ajouter : 2 cm³ de solution officinale de formol,
3 cm³ de lessive de soude.

Agiter et porter au bain-marie bouillant quatre à cinq minutes.

Ajouter 1 cm³ d'une suspension à 10 pour 100 de sulfate de baryum. Centrifuger.

Le mercure réduit se trouve adsorbé par le précipité de sulfate de baryum. Le culot total est traité par 2 cm³ d'eau bromée saturée, ensuite lavé avec 1 cm³ d'eau. La totalité des liquides est portée au vide sulfurique et potassique.

Le résidu sec est dissous dans 2 cm³ d'eau distillée, à froid.

Sur cette solution, la quantité de mercure présent étant assez importante, il est possible d'effectuer les trois tests principaux que nous préconisons, à savoir : la réaction de Merget, la réaction de Nessler inversée, la formation d'iodure mercurique.

2° *Obtention d'un test après avoir effectué le premier dosage diaphanométrique*

Le dosage terminé, le contenu du tube sert lui-même de test toxicologique. Il suffit de sceller le tube à la lampe. La conservation du précipité est très satisfaisante. Nous avons conservé de la sorte des tubes depuis cinq mois (doses de mercure contenues dans ces essais : 0,050 et 0,075 mg.) et le précipité brun d'iodures de mercurammonium est encore très apparent. La spécificité de cette réaction et ses limites ont été suffisamment développées par ailleurs pour qu'il soit nécessaire de nous répéter ici.

Sur le reste du liquide mercuriel la réaction de Merget peut s'opérer avec facilité, de même que peut être envisagée la formation d'iodure mercurique, suivant les quantités de métal.

3° *Obtention d'un test après utilisation de l'un des deux derniers dosages diaphanométriques*

La quantité de mercure étant insuffisante pour permettre l'apparition d'un précipité d'iodures de mercurammonium, la formation du test que ce précipité constitue ne doit pas être envisagée.

A partir du liquide mercuriel il ne peut plus être question, après amalgamation, de faire apparaître avec netteté de l'iodure de mercure II (doses trop faibles de métal).

Seule reste la réaction de Merget, encore possible en présence de quantités de mercure pour lesquelles devient incertain le dosage le plus sensible.

LES PRINCIPAUX TESTS UTILISÉS

A. — Formation d'un précipité d'iodures de mercurammonium (réaction de Nessler inversée)

Se reporter au chapitre du dosage diaphanométrique pour tous les détails concernant cette réaction, p. 96.

B. — La réaction de Merget

Nous avons déjà dit ce qu'elle était, en même temps qu'indiqué la façon de l'effectuer (p. 39). Il est bon cependant de préciser à son sujet certains points importants.

Il nous semble inutile de reprendre les discussions suscitées par certains doutes émis sur sa spécificité. Les travaux de Merget [197] lui-même, de Vitte [305], de Sigalas et Dupouy [270], de même que les opinions de Sigalas [269], Pouchet [232], Labat [162], chassent éloquemment tout scepticisme à son sujet. L'interposition d'un fin papier poreux entre le papier réactif et la lame amalgamée empêche toute action réductrice parasite de s'exercer, et ce

disant, nous pensons en particulier à l'arsenic, ou encore aux matières organiques, dont la présence, même en quantité infime, est toujours possible. Seul, le mercure doit à sa volatilité à la température ordinaire d'impressionner le papier au nitrate d'argent ammoniacal après passage des vapeurs mercurielles au travers du papier poreux.

La conservation du papier réactif est mauvaise, mais son instabilité dans le cas présent n'est-elle pas la preuve même de sa sensibilité ? Au bout de quelques heures, la surface imprégnée de réactif brunit par suite de l'action réductrice exercée par les matières cellulosiques du papier. Trouver un autre support qui soit sans action sur le réactif argentique semble bien difficile. Il serait préférable d'employer un sel différent, stable en présence de matières organiques.

Byasson [42] a autrefois utilisé dans ce but un papier imprégné de chlorures d'or et de platine. Outre que ce réactif manque de sécurité d'après Merget, ses deux constituants ne sont pas de nos jours d'un usage courant.

Pouchet [232] préconise un réactif constitué de chlorures de platine et de palladium. Ce mélange n'est pas réductible par la cellulose du papier, mais par son usage la sensibilité de la réaction est très diminuée. En effet, l'emploi du réactif ammonio-argentique produit une tache identique dans un temps beaucoup plus court, en présence de la même quantité de mercure. Aussi Merget qui avait envisagé la substitution de son réactif par des mélanges moins sensibles à l'action réductrice de la cellulose, a-t-il abandonné ces derniers.

Le temps de contact entre le papier sensible argentique et la lame amalgamée n'excédant pas quatre heures, aucune altération nuisible ne se manifeste. Si, parfois, le papier peut présenter une teinte à peine brune sur ses parties sensibilisées, cette altération est uniforme et non localisée aux alentours de la lame de cuivre. Aucun doute ne peut donc naître sur les causes d'apparition d'une tache brune

d'argent métallique réduit. Il suffirait d'ailleurs, pour calmer toutes les inquiétudes, d'imprégner de réactif un papier identique, conservé dans les mêmes conditions à l'abri de la lumière. La comparaison des deux papiers en fin d'opération ne peut être que très démonstrative. Pratiquement il n'est nul besoin d'effectuer cet essai témoin.

Citons les propres termes de Merget lui-même : « Ces empreintes... ont un caractère de parfaite certitude, l'invariabilité de leur type les rend absolument spécifiques. »

Notons enfin que la conservation du réactif, de même que le séchage spontané du papier sensible, se font à l'obscurité.

Il est nécessaire, si l'on désire conserver les taches obtenues, de fixer le papier les supportant. Sinon, ce dernier subit une altération progressive dont nous avons indiqué la raison. La trace brune de la réaction est alors très atténuée ou même masquée, à moins qu'elle ne soit particulièrement forte. De toute façon il est préférable de faire tremper quelques minutes (trois à quatre) le papier à conserver dans une solution de thiosulfate de sodium à 10 pour 100. Après lavage soigneux à l'eau courante, le papier est séché entre deux feuilles de papier buvard et conservé à l'abri de la lumière de préférence.

Ce traitement atténue légèrement l'intensité de la tache brune. Si celle-ci est très faible il peut même la rendre difficilement appréciable. Mais la sensibilité de la méthode est telle, que bien rares sont les cas pour lesquels la réaction n'est pas très franchement positive.

Citons à ce propos nos expériences personnelles. En vue de déceler le mercure au cours d'une expertise consécutive à une intoxication criminelle, nous avons utilisé la réaction de Merget. Il a été établi des tests sur des volumes peu importants de liquide correspondant à des doses très faibles d'organes. La quantité de mercure retrouvée était légèrement inférieure aux taux moyens signalés après intoxications hydrargyriques. Les papiers ont été traités ainsi qu'il

vient d'être dit. Depuis plus de deux mois qu'ils sont conservés à l'abri de la lumière dans un endroit sec, les taches spécifiques qu'ils supportent sont encore très apparentes et n'ont subi qu'une légère altération.

Abordons enfin le problème de la sensibilité de cette réaction. Il est intimement lié à la notion de concentration du métal, soit dans le liquide à examiner, soit sur la lame de cuivre servant de support au mercure. Il est bien évident que restent arbitrairement fixés et invariables, d'une part la température du liquide, d'autre part les temps de contact du fil de cuivre avec la liqueur mercurielle et de la lame amalgamée avec le papier réactif.

La réaction de Merget n'utilisant pas la concentration électrolytique du mercure mais une amalgamation par simple contact, le dépôt de métal sur la lame de cuivre ne contient pas la totalité des ions Hg + + du liquide, mais seulement une certaine proportion de ceux-ci. Cette proportion est d'autant plus importante que sont plus concentrés dans la liqueur mercurielle les ions métalliques qu'elle contient, ou encore que pour un même nombre de ces derniers le volume total est moindre. D'où augmentation progressive de sensibilité, en présence de quantités identiques de mercure contenues dans de plus en plus faibles volumes de liquide. Ceci explique l'emploi dans notre méthode d'un volume minimum de liquide compatible avec l'acidité optima exigée (0,5 cm^3 de solution régale mercurielle additionnée de 4,5 cm^3 d'eau).

Les considérations précédentes sous-entendent, pour amalgamer le mercure, la nécessité de donner à la lame de cuivre une surface uniforme et toujours identique. Il est bon que cette dernière soit issue d'un même fil calibré.

Si la surface de contact augmente, le nombre des ions Hg + + déposés s'accroît également. Leur dépôt, il est vrai, s'effectue sur une plus grande surface. Leur concentration sur la lame, c'est-à-dire le nombre de particules déposées sur une même surface, diminue cependant. En effet pour

les volumes réduits sur lesquels nous opérons, l'attraction électrique exercée par la lame de cuivre sollicitant le dépôt des ions métalliques, ne varie que dans de faibles proportions quand est modifiée l'importance de la partie immergée. Par conséquent, et à condition que les variations de surface soient maintenues dans certaines limites, la réaction est d'autant plus apparente que la lame est moins immergée.

Telle est la raison pour laquelle si, après quatre heures de contact, l'essai effectué au moyen de 0,5 cm. de lame immergée se montre négatif, il est procédé à une nouvelle immersion de vingt-quatre heures, mais n'intéressant plus que 0,2 cm. de la lame aplatie du fil de cuivre.

Nous avons effectué de nombreux essais de sensibilité. Tous les résultats indiqués ont été obtenus après immersion de la lame de cuivre aplatie dans 5 cm^3 de liquide mercuriel, acidifié à 10 pour 100 d'eau régale. Dans ces conditions le temps maximum de contact est de vingt-quatre heures.

Le liquide se colore légèrement en bleu par dissolution partielle de fil métallique, en même temps que la lame présente quelques fines bulles gazeuses à sa surface. Il est préférable que la lame de cuivre soit vierge de toute attaque antérieure et ne présente pas, de ce fait, un état plus ou moins rugueux qui facilite l'action dissolvante des acides. A titre de curiosité nous avons recherché la quantité approximative de cuivre dissoute après contact de vingt-quatre heures de 0,3 cm. de la lame calibrée aplatie. Un dosage colorimétrique nous a donné le chiffre de 0,6 milligramme par centimètre cube, soit un total d'environ 3 milligrammes de cuivre.

La sensibilité de la méthode est extrême. 0,5 cm. de lame de cuivre immergé pendant seulement une heure et mis au contact du papier réactif trente minutes, fournit encore un résultat positif avec 0,010 mg. de mercure. Si les temps de contact deviennent respectivement vingt-quatre heures et trois heures, la longueur du fil étant réduite à 0,2 cm.,

la réaction est nette avec 0,002 mg. de mercure. On peut même descendre jusqu'à la limite extrême de 0,0005 mg. de mercure dans la prise d'essai. A ces doses extraordinairement faibles, la tache brune devient à peine perceptible, et il ne peut pas être envisagé de la fixer à fin de conservation.

On peut se demander quelle est, par rapport à la quantité totale de mercure en solution, l'importance du dépôt obtenu après amalgamation sur la lame de cuivre.

Il est bien difficile de répondre avec exactitude à une telle question sinon après avoir fait de nombreux essais systématiques suivis de dosages rigoureux. Nous n'avons pas envisagé un tel travail. Néanmoins quelques recherches effectuées dans cette direction permettent d'énoncer certaines conclusions importantes.

Il est possible de caractériser des traces de mercure après contact de quelques heures d'une lame de cuivre dans un liquide mercuriel. La totalité du mercure ne se dépose donc pas sur le fil métallique (Vitte [305]). Mais, à notre avis, le dépôt peut être considéré comme quantitatif si trois conditions principales sont remplies simultanément :

a) Le contact de la lame de cuivre avec le liquide acide est assez prolongé (vingt-quatre heures),

b) Le volume total de ce liquide est très réduit (5 cm^3),

c) Les quantités de mercure présentes sont d'importance moyenne ou faible, de l'ordre de 0,10 mg. et au-dessous.

Ainsi des doses de mercure comprises entre 0,005 et 0,030 mg. se déposent d'une façon à peu près intégrale sur une lame de cuivre après contact de vingt-quatre heures. Il est en effet pratiquement impossible après amalgamation, de mettre en évidence le mercure par la répétition du même procédé dont on a indiqué par ailleurs l'extrême sensibilité.

Aussi nous semble-t-il tout à fait inutile de préconiser un procédé électrolytique en vue de ce dépôt. L'accroissement de sensibilité serait insignifiant étant donné que, pour des

doses infimes de métal, l'amalgamation intéresse pratiquement la totalité des ions mercuriques et que, pour des quantités plus importantes, le dépôt suffit toujours très largement à une caractérisation aisée.

La technique à suivre a déjà été indiquée assez en détail (résumé pratique de la méthode toxicologique, caractérisation) pour qu'il nous paraisse utile de nous répéter ici.

C. — La formation d'iodure mercurique

La formation d'iodure de mercure II doit être considérée comme un excellent moyen de détection, en même temps qu'elle fournit un test très apprécié, dans la recherche toxicologique du mercure. Aussi depuis Davy (1846) qui semble avoir été le premier à caractériser le mercure par son iodure rouge, nombreux sont les toxicologues qui se sont appliqués à former ce sel si caractéristique d'aspect, à partir du toxique isolé des matières soumises à leur examen.

Deux moyens s'offrent à nous en vue de l'obtention de ce test toxicologique : opérer par voie sèche ou par voie humide.

Le premier procédé est idéalement simple, et en même temps le plus ancien : sublimation du mercure obtenu à l'état métallique et dépôt de celui-ci sur les parties froides d'un tube de verre; même opération pour un cristal d'iode. Le contact des deux éléments ainsi très finement divisés, conduit à la formation de biiodure de mercure.

Il est beaucoup moins aisé de provoquer l'apparition d'iodure mercurique par voie humide. Certain travail récent permet cependant de résoudre les difficultés que font apparaître les conditions mêmes de sa formation.

Examinons successivement ces deux groupes de méthodes.

1° *Par voie sèche*

Les premiers procédés consistant à faire agir l'iode sur le mercure séparé de la substance organique par des moyens chimiques sont nombreux, mais rudimentaires et peu sensibles. Les méthodes modernes utilisent le mercure déposé sur une lame métallique, soit après simple contact avec le liquide de minéralisation, soit après électrolyse de ce dernier.

L'amalgame ainsi formé est le point de départ de diverses techniques dont nous ne mentionnerons que les principales.

Barthe [13], après électrolyse de la solution mercurielle avec électrode cathodique en or, chauffe ce dernier dans un tube effilé parcouru par un courant lent et régulier de gaz carbonique. Le mercure dégagé de l'amalgame se dépose dans la partie terminale du tube, autour de laquelle une bande de papier filtre humide fait office de réfrigérant. On opère ensuite de même avec un très petit cristal d'iode. L'auteur a pu ainsi effectuer des dosages par comparaison avec des anneaux types d'iodure obtenus à l'aide de dépôts électrolytiques de mercure, les quantités de métal étant connues et les conditions opératoires restant inchangées dans chaque cas.

Lewin et Pouchet [173], Kohn-Abrest [157], Schoofs [261]... opèrent de façon identique, mais sans courant de gaz carbonique.

Douris [83] utilise un procédé permettant de rendre minimes les pertes en mercure. L'amalgame est introduit dans un tube de verre fermé à une extrémité, ensuite effilé vers l'autre bout. Par chauffage, le mercure se dépose au contact de la partie étroite et refroidie. Coupé d'un trait de scie, le tube est placé dans une enceinte contenant de l'iode qui, volatil à la température ordinaire, forme peu à peu, au contact du mercure, l'anneau rouge caractéristique.

Après le dépôt de métal, Chapuis [54] place un petit cristal d'iode dans le tube, ferme celui-ci par deux boules

de cire molle, et porte le tout à l'étuve. Après un séjour de quelques heures, l'anneau d'iodure apparaît.

Enfin Delaunay [65] décrit avec soin une technique complexe qui permet d'obtenir des anneaux d'iodure avec une grande sensibilité, et qu'il utilise comme procédé de dosage du mercure. Ce mode opératoire nécessite malheureusement un appareillage trop compliqué pour être commodément utilisé.

Nous avons essayé ces diverses techniques, les plus importantes parmi toutes celles proposées.

A notre avis, les unes sont trop complexes, d'autres d'une durée trop longue (dépôt d'iode à froid), d'autres enfin occasionnent des pertes en mercure. C'est le cas, en particulier, des techniques utilisant un courant gazeux continu entraînant vers les parties froides de l'appareil le métal toxique sublimé par chauffage. Nous avons nous-même essayé d'obtenir un courant d'air très lent et bien contrôlé au moyen d'une trompe à eau. Mais ce passage d'air est difficile à régler et à mesurer d'une façon certaine bien que des dispositifs nombreux aient été essayés. De plus, il est malaisé de penser que tout le mercure ainsi entraîné se dépose sur les parois du tube aminci, dans lequel le passage d'air, même modéré, devient assez rapide. Des pertes sont à peu près inévitables. L'expérience nous a prouvé toute l'exactitude de cette opinion. Enfin, le mercure, sous l'action de ce courant d'air continu, se dépose sur une trop grande longueur du tube effilé, rendant de ce fait la réaction moins sensible ou même parfois inappréciable.

Aussi sommes-nous revenu à une technique très simple que nous avons régularisée et qui va être l'objet de notre exposé (voir également Cambar [44]).

Dépôt du mercure sur lame métallique. — Répétons ici que la littérature scientifique est particulièrement riche en méthodes proposées dans ce but. Les procédés électrolytiques qu'elle préconise varient à l'extrême, non seulement

quant aux conditions physiques elles-mêmes de l'électrolyse, mais pour ce qui est de la nature des électrodes ou encore de la composition chimique du liquide à examiner.

Les méthodes par simple contact d'une lame métallique avec le liquide mercuriel évitent tout appareillage électrique et ne nécessitent nulle surveillance.

Nous employons ici également le mode opératoire de Merget : contact de l'extrémité aplatie d'une lame de cuivre avec la liqueur mercurielle acidifiée à 10 pour 100. Le volume total est toujours de 5 cm^3 et le temps de contact de vingt-quatre heures.

La lame est immergée sur toute sa surface aplatie, soit 1 centimètre. Il ne s'agit plus ici, en effet, d'opérer une concentration maximum des ions sur une partie de la zone modifiée du fil de cuivre, mais d'obtenir un dépôt aussi complet que possible du mercure en solution.

La formation à sec d'un anneau de biiodure peut être envisagée quel que soit le mode de dosage effectué, à condition que la quantité de mercure introduite dans la prise d'essai soit en accord avec les limites de sensibilité de la réaction.

Les remarques déjà énoncées au sujet de la proportion de métal déposé par rapport à sa quantité totale en solution retrouvent à cette place leur application intégrale.

La technique utilisée. — Prendre un tube de verre facilement fusible de 20 cm. environ de longueur, 7 à 8 mm. de diamètre externe, 5 mm. de diamètre interne. Roder ses deux extrémités, et l'étirer à un tiers environ de sa longueur, de telle sorte que la partie effilée ait 6 à 8 cm. de long et 1 mm. de diamètre interne.

Le placer entre deux supports, comme l'indique la figure 4. Adapter à l'extrémité la plus éloignée de la partie effilée un tube de caoutchouc de 35 à 40 cm. de longueur. Se munir d'autre part, d'un tube de verre (T) de 15 cm. de long et 7 à 8 mm. de diamètre interne. Y faire glisser

en son centre un tampon d'ouate et en placer un autre à une extrémité. Prendre enfin un barboteur à acide sulfurique, dont le tube à dégagement, assez long, sera en verre dur, difficilement fusible.

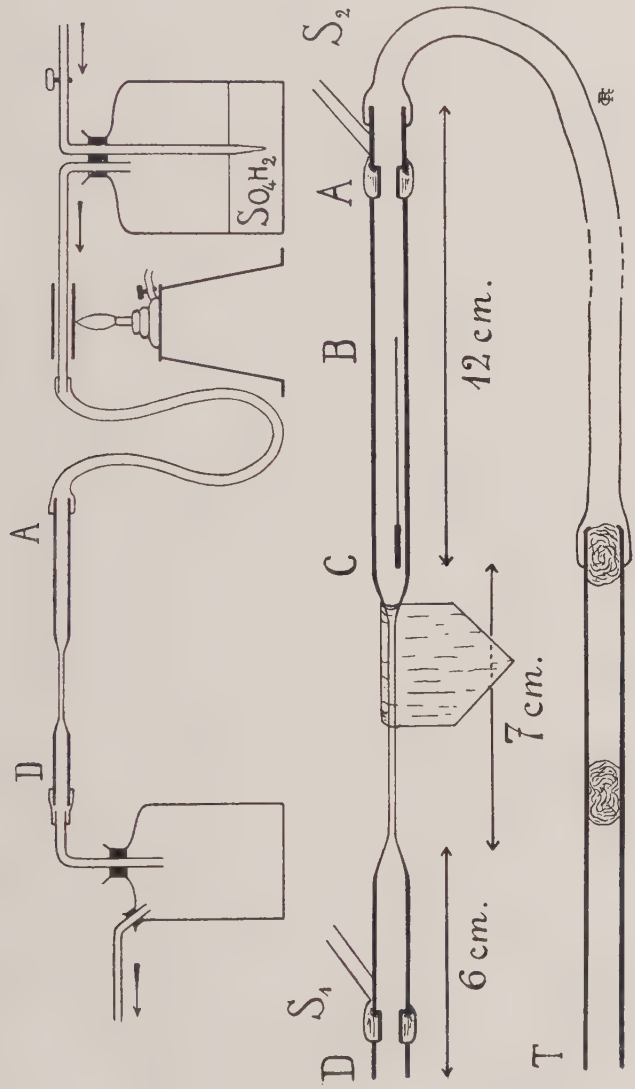


Fig. 4

Haut : Dispositif assurant l'élimination préalable de toute humidité.
Bas : Détail de la formation de l'anneau d'iodure mercurique.

Premier temps de l'opération : chasser de l'appareil toute trace d'humidité. — En effet, celle-ci gêne beaucoup la formation de l'anneau. Adapter l'extrémité libre du tube de caoutchouc au barboteur sulfurique. Chauffer assez fortement le tube à dégagement au moyen d'un tube de clinquant l'entourant, et en (D), faire agir avec modération une trompe à eau. Pour plus de sécurité, on interpose un flacon de garde. Il passe ainsi un courant d'air sec (barbotage sulfurique) et chaud (tube chauffé) qui chasse toute trace d'humidité. Arrêter l'opération après quelques minutes : huit à dix minutes environ.

Deuxième temps : dépôt d'iode. — Contrairement aux méthodes déjà utilisées, nous sublimons l'iode en premier lieu, ensuite le mercure. De la sorte, la totalité du métal volatilisé se trouve arrêtée dans la partie effilée du tube, non seulement par la réfrigération, mais encore par l'iode finement divisé qui l'y a précédé. Quant à l'iode en excès, si ce dernier est faible, comme nous allons l'indiquer, il ne gêne nullement la formation de l'anneau de biiodure.

Libérée du barboteur sulfurique, l'extrémité du tube de caoutchouc est adaptée au tube (T), du côté du tampon d'ouate. Placer alors une infime parcelle d'iode dans le tube (en A), environ le cinquième d'une tête d'épingle ordinaire, au moyen d'une fine baguette de verre. Mouiller une bande de papier filtre de 3 à 4 cm. de largeur et de 10 cm. de longueur, et l'enrouler autour de la partie effilée du tube. Pour activer la réfrigération, on peut y faire couler un mince filet d'eau froide, sans que cela soit nécessaire. Chauffer très légèrement la parcelle d'iode et souffler avec beaucoup de modération par l'extrémité du tube (T). En opérant de même, chauffer progressivement le tube jusqu'à sa partie amincie, afin que tout l'iode soit déposé dans la zone semi-capillaire. La faible quantité de vapeur d'eau apportée est arrêtée par les tampons d'ouate.

Pour la bonne marche de l'opération, ce dépôt d'iode

doit être très léger, très bien réparti, de couleur uniformément et à peine grisâtre. Pour cela, il faut opérer *lentement*, avec un chauffage et un passage d'air modérés.

Troisième temps : dépôt de mercure. — Laisser refroidir légèrement le tube. La lame de cuivre supportant le mercure est retirée du flacon, lavée à l'eau, à l'alcool, à l'éther. Elle doit être alors rigoureusement sèche. La glisser dans le tube de verre, de façon que l'extrémité amalgamée soit environ à 1 cm. de la partie effilée. Chauffer légèrement l'extrémité opposée du fil de cuivre (en B). Ce dernier, par suite de sa grande conductibilité, atteindra très vite (en C) une température telle que le mercure se sublimera. En même temps souffler très modérément. Lorsque tout le mercure est volatilisé (changement d'aspect de la lame reprenant sa coloration primitive), chauffer tout doucement le tube en le faisant tourner dans ses supports et en se dirigeant vers (C). La totalité du mercure est alors placée au contact de l'iode sur les parties froides du tube. L'anneau rouge d'iodure de mercure II est formé.

S'il se présente d'une façon très nette, on peut le déplacer à son gré par chauffage progressif du tube et par glissement simultané du papier réfrigérant. L'anneau peut alors prendre une couleur jaune. Ce changement de teinte provient de la transformation de l'iodure rouge en une forme allotropique jaune, stable seulement à haute température (126°). Par refroidissement, l'anneau reprend plus ou moins rapidement sa teinte rouge primitive. De toute façon il ne reste plus qu'à sceller le tube, qui fournit un excellent test toxicologique.

Si, par hasard, ne s'étant pas entouré de toutes les précautions indiquées, de fines gouttelettes d'eau se condensaient au contact de l'anneau, il suffirait, avant le scellement, de faire séjourner le tube ouvert dans un dessiccateur à vide sulfurique.

La sensibilité obtenue. — Avec 0,050 mg. de mercure dans

la prise d'essai et après contact de vingt-quatre heures de la lame de cuivre dans le liquide mercuriel, l'anneau obtenu est encore très net. Une certaine habitude de la technique permet d'apprécier des dépôts d'iodure mercurique correspondant à des quantités encore plus faibles de mercure, de l'ordre de 0,030 mg.

La conservation de ces anneaux d'iodure mercurique est indéfinie si le tube de verre qui les contient est parfaitement scellé. Il nous a été possible, au cours d'une expertise, d'établir un test semblable. Conservé depuis près de neuf mois il n'a subi aucune altération et garde toute son indéniable valeur.

Rappelons que la quantité de mercure indiquée comme étant la limite de sensibilité est celle de la prise d'essai, et non réellement celle contenue dans l'amalgame, ce dernier ne contenant pas l'absolue totalité du métal mis en œuvre. L'emploi d'un procédé électrolytique, permettant un dépôt quantitatif du mercure, semblerait donc très préférable. En fait, l'accroissement de sensibilité serait très minime, principalement pour les faibles doses de mercure. Pratiquement la méthode n'y gagnerait donc qu'une plus grande complexité. Aussi recommandons-nous le mode opératoire exposé plus haut, qui permet, avec certitude, d'atteindre une grande sensibilité au moyen d'un outillage exceptionnellement réduit.

2° *Formation d'iodure mercurique par voie humide*

Pour précipiter de très faibles quantités de mercure sous la forme d'iodure mercurique, il est pratiquement impossible d'utiliser une solution d'iodure alcalin dont un léger excès solubilise le sel mercurique au fur et à mesure de sa formation. Il est en effet très malaisé de mettre en œuvre la quantité exacte d'iodure correspondant à la dose de mercure de la prise d'essai afin d'éviter une solubilisation même partielle. La réaction reste ainsi sous la dépendance

de minimes variations dans les proportions respectives des deux sels générateurs.

Les très simples réactions suivantes apparaissent :

$$X_2Hg + 2\ IK = I_2Hg + 2\ XK.$$

Tout excès d'iodure alcalin assure la solubilisation de l'iodure I_2Hg :

$$I_2Hg + 2\ IK = I_2Hg,\ 2\ IK\ (I_4HgK_2).$$

Quand, après l'addition d'iodure de potassium à une solution mercurielle, apparaît un précipité rouge, c'est qu'il existe un excès de mercure par rapport à l'iodure introduit, excès qui détermine sur le complexe incolore I_2Hg, 2 IK, la réaction suivante :

$$I_2Hg,\ 2\ IK + X_2Hg = 2\ I_2Hg + 2\ XK.$$

Il suffit donc, pour obtenir un précipité d'iodure de mercure II au moyen de faibles quantités de métal, de faire agir celles-ci non sur une solution d'iodure, mais sur une liqueur iodomercurique déjà saturée de sel d'hydrargyre.

Telle est la réaction que Denigès [76] propose en 1930.

L'auteur indique la préparation du réactif de la façon suivante : mettre dans un matras jaugé de 1 litre :

13,55 grammes de bichlorure de mercure finement pulvérisé,

80 à 90 cm^3 d'eau distillée,

36 grammes d'iodure de potassium pur.

Agiter jusqu'à dissolution complète. Compléter à 1 litre. Prendre un certain volume de cette solution et y ajouter peu à peu, en agitant, une solution de bichlorure de mercure à 5 pour 100 jusqu'à formation d'un précipité rouge très net et permanent. Laisser en contact quelques minutes.

Ajouter une forte pincée de talc et agiter vigoureusement.

Filtrer et refiltrer si besoin avec soin. Il ne doit y avoir aucune parcelle de biiodure de mercure en suspension.

Le réactif est alors prêt à l'usage.

Si nous ajoutons à un faible volume de ce réactif quelques gouttes d'une solution d'un sel de mercure, nous voyons se former un précipité rouge d'importance variable suivant la quantité de mercure. Mais il ne suffit pas de sceller le tube pour croire avoir réalisé un test durable. En effet, le précipité d'iodure diminue peu à peu d'importance. Il se dissout lentement dans le liquide avec lequel il reste en contact et qui a servi à sa formation par suite, sans doute, de recombinaison à l'état de complexes iodomercuriques à la faveur de la présence du sel alcalin. Au bout de un à deux mois, plus tôt s'il est très peu important, ce précipité a disparu totalement.

Pour le conserver, il faut donc l'isoler du milieu où il a pris naissance. Après sa séparation par centrifugation, on le lave et on le dessèche. Le tube est enfin scellé.

La conservation devient pratiquement indéfinie.

Ce test peut être réalisé sur tout liquide mercuriel neutre ou se trouvant aux environs de la neutralité. Il s'effectue de ce fait, quel que soit le mode de dosage utilisé, sur la liqueur aqueuse obtenue après dissolution dans 2 cm^3 d'eau distillée du résidu d'évaporation dans le vide.

Technique. — Prendre un tube en verre fort, facilement fusible, d'environ 4 à 5 mm. de diamètre interne et de 7 à 8 cm. de longueur. Le fermer à une extrémité en l'effilant. Ceci permet au futur précipité de mieux se rassembler et d'être plus apparent.

Mettre dans ce tube :

0,25 cm^3 du réactif de Denigès,

0,20 cm^3 de solution mercurielle neutre.

Celle-ci, d'une densité inférieure à celle du réactif mercurique, ne se mélange pas immédiatement à ce dernier. A la surface de contact des deux liquides apparaît un anneau rouge d'iodure mercurique très finement divisé. Ce précipité se manifeste sur-le-champ si le mercure est en assez grande quantité, sinon après vingt à trente

secondes. Très vite la coloration gagne toute l'étendue du liquide. On mélange, et après une minute de contact on centrifuge énergiquement. Ne pas attendre plus longtemps, l'iodure adhérant aux parois du verre et devenant difficile à centrifuger.

Le biiodure se rassemble dans la partie terminale effilée du tube où sa présence est facilement décelée.

On pourrait, avant de centrifuger, ajouter I goutte d'une solution de sulfate de baryum à 10 pour 100. Le précipité entraîne la totalité de l'iodure, et l'ensemble apparaît ainsi coloré d'un rose plus ou moins vif.

Au moyen d'un tube effilé on siphonne sous une légère dépression le liquide surnageant, ensuite on lave le précipité remis en suspension avec 0,5 cm^3 d'eau distillée saturée d'iodure mercurique. On centrifuge aussitôt. Après avoir siphonné les eaux de lavage, le tube est porté au dessicateur à vide sulfurique. Quand le précipité est bien sec, le tube est scellé au moyen d'un petit chalumeau. Ainsi isolé, l'iodure mercurique se conserve parfaitement. Nous possédons des tests établis de façon identique, après sept à huit mois de conservation ils n'ont subi aucune altération.

S'il est facile de concevoir la nécessité du lavage du précipité, afin d'éliminer à peu près totalement les complexes iodomercuriques dont l'action dissolvante a été mentionnée, l'emploi d'une solution saturée à froid de biiodure de mercure peut paraître superflu. Ce sel est en effet très peu soluble dans l'eau, son coefficient de solubilité à 15° étant de 1 pour 40.000. L'utilisation de 0,5 cm^3 d'eau distillée pure permettrait cependant de solubiliser, au maximum il est vrai, 0,0125 mg. de sel mercurique. Il est préférable de se mettre à l'abri de ces causes de pertes.

Sensibilité. — La réaction est fortement sensibilisée par le fait que la quantité de biiodure de mercure précipitée est double de celle qui correspond au métal apporté par la prise d'essai. En opérant sur 0,2 cm^3 de solution mercurielle,

l'anneau est encore important et immédiat pour une quantité de mercure de 0,04 mg. Le précipité obtenu est alors nettement apparent. Il devient de plus en plus faible en présence de doses moindres. Il est appréciable, à la limite, avec 0,015 mg. de mercure dans la prise d'essai.

La sensibilité absolue décroît en même temps que diminue la concentration du mercure dans la solution à examiner. Si, à la même quantité de réactif, nous ajoutons d'une part 0,020 mg. de mercure dissous dans 0,2 cm^3 d'eau, et d'autre part la même dose de toxique contenue dans 0,5 cm^3, seul le premier essai est positif. La quantité de mercure importe donc moins que sa concentration.

Le cuivre ne s'oppose pas à la réaction. Par contre, la présence de plomb ou d'argent se manifeste par l'apparition des iodures correspondants. Le bismuth se signale par une coloration jaune (iodure de bismuthyle). L'arsenic et l'antimoine ne produisent aucune réaction nuisible dans ces conditions.

Utilisant le même réactif, Denigès [77] mentionne son emploi pour l'obtention d'un papier réactif très sensible en vue de la recherche du mercure.

Un fragment de bon papier buvard est plongé dans le réactif iodomercurique préparé comme il a été dit. Laisser sécher à l'air. Sur ce papier, une goutte d'une solution d'un sel de mercure produit autour de son point de chute une zone annulaire plus ou moins colorée de rouge.

Ainsi que l'indique l'auteur, le papier utilisé doit être consistant. Le papier filtre ordinaire ne convient pas. Pour activer la dessication du papier humide on peut le porter dans l'air chaud d'une flamme. Opérer cependant à température modérée sinon le papier jaunit légèrement. Il est vrai que cette teinte parasite disparaît assez vite à froid.

Faire tomber une goutte de solution mercurielle sur ce papier sec. Un anneau rouge d'iodure apparaît autour du point de chute de la goutte, parfois à quelque distance de

celui-ci. La zone annulaire colorée est d'autant plus éloignée que le mercure est en plus faible quantité dans la goutte d'essai. Pour les fortes doses de mercure la tache est homogène, bien qu'un peu plus colorée sur ses bords externes.

Par dessication la coloration disparaît très vite pour les faibles quantités de mercure (dix minutes environ) et s'atténue graduellement pour des taux plus importants de métal. Le lavage du papier ne permet pas d'assurer sa conservation. Aussi ce procédé ne peut-il servir à fournir un test toxicologique durable. Il n'est susceptible d'être utilisé que pour une caractérisation immédiate.

Sensibilité. — Jusqu'à 0,030 mg. de mercure par centimètre cube une goutte normale de solution mercurielle produit l'apparition d'un anneau nettement appréciable. 0,020 mg. de mercure par centimètre cube semble être la limite de sensibilité (soit par goutte 0,001 mg. de métal).

Il faut prendre garde cependant à l'action propre de l'eau elle-même sur le papier réactif. Une goutte d'eau distillée produit en effet un anneau coloré à peine perceptible. Ceci par suite, sans doute, de la dissociation du sel double en ses constituants :

$$I_2Hg, 2\ IK = I_2Hg + 2\ IK.$$

Cette action propre de dilution du réactif pourrait être une cause d'erreur pour l'appréciation de très faibles quantités de mercure.

Comparativement il sera fait un essai à blanc.

CHAPITRE VI

LES RÉACTIONS MICROCHIMIQUES

GÉNÉRALITÉS

On a depuis longtemps pensé que certaines réactions caractéristiques d'un métal pouvaient être réalisées sur des quantités de matières beaucoup plus réduites que celles couramment utilisées par la chimie toxicologique, même la plus sensible. L'expérimentation a pris deux directions différentes, bien que répondant à la même préoccupation : recherche de formes cristallines caractéristiques et bien définies apparues à partir de doses infimes du toxique isolé de sa « gangue » organique; mise au point de réactions variées, mais extraordinairement sensibles et spécifiques du métal incriminé, dans les cellules mêmes des tissus du sujet intoxiqué.

Ainsi peuvent se définir la microchimie et l'histochimie. Ce dernier type de technique, étant en rapport étroit avec la partie biologique de la toxicologie, sera examiné dans la seconde partie de notre travail.

Nous avons vu plus haut que, pour le mercure, et le procédé de Merget excepté, toutes les réactions proposées cessent d'être applicables dès que les quantités de métal deviennent inférieures à quelques millièmes de milligramme. Préoccupation bien naturelle que celle consistant à rechercher le moyen de déceler des doses moindres de toxique. Il était non moins naturel qu'on s'adressât dans ce

but à des formes cristallines de composés mercuriels, un cristal étant non seulement le symbole de la pureté d'un corps chimique, mais encore sa masse la plus faible présentant un aspect défini, parfois caractéristique. Reste à discuter du choix des composés cristallins.

Les plus avantageux sont ceux qui, formés à partir de la solution mercurielle à examiner, contiennent les plus minimes proportions du métal pour une même masse de cristaux, ou encore qui, pour une même quantité de mercure, montrent le précipité le plus abondant. Aussi les divers chercheurs ont-ils porté leurs efforts vers la formation de complexes cristallins de poids moléculaire important et ne contenant qu'un faible pourcentage de mercure. Recherche assez malaisée, sinon pour l'obtention de formes cristallines bien nettes, mais par suite de l'importance du poids atomique du mercure lui-même (Hg = 200). La plupart des métaux lourds en effet, Cu, Pb, Bi, Cd, Fe, Co, Ni..., et principalement les deux premiers, fournissent le plus souvent des réactions identiques à celles présentées par l'ion Hg++. Le cuivre, le fer étant des éléments dont la présence est constante dans les organes, le plomb étant d'autre part sinon normal lui aussi du moins constant, on conçoit aisément qu'il y a lieu d'accueillir avec la plus grande prudence les résultats positifs d'une réaction dont la spécificité n'est pas formellement établie.

Telles sont les principales raisons pour lesquelles une bonne méthode de recherche microchimique nous semble devoir réunir les trois qualités fondamentales suivantes :

a) Posséder une limite de sensibilité absolue très basse,

b) Etre appréciable, à la limite, pour de faibles concentrations de l'élément recherché,

c) Etre spécifique, ou pouvoir l'être rendue par des conditions expérimentales appropriées. Si cette spécificité ne peut être atteinte, la réaction ne doit pouvoir se produire qu'avec une certaine quantité de corps étrangers parasites.

Bien qu'il existe peu de méthodes possédant à la fois

toutes ces qualités, les réactions proposées pour la recherche microchimique du mercure sont nombreuses. Nous ne retiendrons que les plus importantes.

LES PRINCIPALES RÉACTIONS

L'ion mercureux (Hg +) est mis en évidence par Loho [177] au moyen de l'action du Sozoïdol (acide di-iodo-paraphénol sulfonique) en milieu acide (apparition de cristaux ramifiés ou en forme de houppes). La sensibilité absolue est assez faible : 0,005 milligramme.

Martini [187] emploie l'acide picrolonique pour différencier l'ion mercureux de l'ion mercurique. La réaction est sensible : 0,00001 mg. de mercure. En vue de séparer analytiquement le mercure monovalent du même métal à l'état bivalent, il a essayé, sans succès d'ailleurs, l'emploi de sels doubles : sulfocyanures cobalto-potassique ou zinco-potassique. Le comportement de la réaction est le même quel que soit l'ion mercure employé. De semblables sulfocyanures, doubles ou triples, ont depuis longtemps été préconisés en vue de la détection de certains métaux. Rappelons le travail de Montequi [202] employant le mercuri-iso-sulfocyanure de cuivre et de zinc pour la recherche de l'un ou de l'autre de ces deux derniers éléments. Une réaction de même genre, mais modifiée et inversée, a été proposée par quelques auteurs pour la caractérisation microchimique du mercure.

Korenmann [160] utilise un sulfocyanure double de zinc et de mercure, de la forme [$(SCN)^4$ Zn] Hg, alors que Martini et Berisso [188], ainsi que Augusti [8] recommandent un sulfocyanure double de cobalt et de mercure : [$(SCN)^4$ Co] Hg. De telles réactions sont troublées par la présence des cations Bi, Cu, Pb et aussi par celle des anions : NO_3 —, OH —, Cl —. Leur emploi en toxicologie est difficile et peu sûr. La sensibilité en est néanmoins

satisfaisante : 1 pour 100.000 environ, soit 0,010 mg. de mercure par centimètre cube de solution.

Nous trouvons encore deux réactions importantes dans lesquelles est utilisé l'ion SCN —.

Citons tout d'abord le travail de Langer [166], dans lequel l'auteur fait apparaître, à partir de la solution mercurielle, certaines formes cristallines caractéristiques et difficilement solubles, par l'emploi simultané de l'acridine et de l'acide sulfo-cyanhydrique. Le complexe serait, d'après Langer, de la forme : $[Hg\ (SCN)^4]\ H_2\ (C_{13}H_9N)^2$. Le mercure s'y trouve compris dans la proportion de 25,2 pour 100, proportion très intéressante mais qui ne permet que d'obtenir une sensibilité moyenne : concentration limite, 1 pour 20.000, soit 0,050 mg. de mercure par centimètre cube. Cette réaction est d'ailleurs également positive avec les cations suivants : Bi, Cd, Co, Fe, UO_2, Zn.

Mahr [183], au moyen du sel de Reinecke, et en liqueur chlorhydrique, transforme le mercure en reineckate métallique. Ce complexe prend la forme : $Hg\left[Cr\begin{matrix}(SCN)^4\\(NH_3)^2\end{matrix}\right]^2$, proportion de mercure : 23,9 pour 100. La sensibilité est très grande. L'auteur en fixe la limite à 1/5.000.000, soit 0,0002 milligramme de mercure par centimètre cube.

Le cupferron (sel d'ammonium de la nitroso-phénylhydroxylamine) employé par Pinkus et Katzenstein [228] en vue de doser le mercure, a été repris par Auger et M^lle^ Caspar [7] pour la caractérisation du même métal sous la forme du corps suivant : $\left[\begin{matrix}C_6H_5 - N\text{-}O\text{-}\\ \qquad\quad\ |\\ \qquad\quad N = O\end{matrix}\right]^2 Hg.$ La réaction fait apparaître de belles aiguilles en présence d'un sel mercurique, mais aussi avec les ions Bi, Ni, Co, Sb. La sensibilité de la réaction est d'autre part assez faible.

L'urotropine, en solution aqueuse, permet à Vivario et Wagenaar [306] d'obtenir des cristaux caractéristiques en présence de liquides mercuriels.

L'acide picrique a été également utilisé; il précipite le mercure en picrate métallique. Silberrad et Phillip [271] en particulier, décrivent le picrate mercurique comme formé par de belles aiguilles jaune orangé de constitution : P_2 - Hg - Hg - $(OH)^2$, 6 OH_2 (soit hexahydrate basique dans lequel P représente l'acide picrique). Bien que Orlenko et Fessenko [217] prétendent différencier, par l'emploi de ce trinitrophénol, les cations : K, NH_4, Na, Mg, Ba, Sr, Pb, Zn, Ni, Hg +, Hg + +, Ag..., il est facile de se rendre compte que cette séparation est fort malaisée et réservée, sans doute, à des spécialistes éprouvés des questions microchimiques.

Denigès [73] identifie les composés solubles ou non du mercure sous l'aspect de cristaux caractéristiques d'iodure de mercure II.

Signalons enfin les travaux de Pavolini (1) et de Rosenthaler [246]. Le premier préconise, pour caractériser certains métaux lourds, en particulier le mercure, une solution alcoolique de chlorhydrate de 2.3.diamino-phénazine. Le second précipite sous la forme d'azothydrures simples ou complexes certains cations lourds, au moyen d'azothydrure de sodium.

Dans l'un comme dans l'autre cas, la présence des éléments Cu, Bi, Pb, Cd, Ag gêne très fortement la réaction, les formes cristallines ainsi apparues étant identiques ou très voisines de celles produites par le mercure.

Deux réactions seulement parmi celles proposées par la littérature ont longuement retenu notre attention : celles de Korenmann [160] et de Spacu et Suciu [278].

LA RÉACTION DE DENIGÈS

Auparavant, nous avons essayé de caractériser le mercure sous l'aspect d'iodure de mercure II, au moyen du

(1) Pavolini. — *Chem. Central*, 1933, **104**, 1399.

réactif iodomercurique de Denigès [76]. Il ne peut être question, en effet, d'obtenir l'iodure mercurique par la simple addition d'iodure alcalin, par suite de la formation de complexes iodomercuriques incolores bien connus. L'addition supplémentaire de bromure de potassium, Denigès [73], ne permet d'obtenir qu'une faible sensibilité.

A priori, la réaction de Denigès est séduisante à deux points de vue : outre qu'elle fait apparaître des cristaux d'iodure de mercure II de couleur et d'aspect très caractéristiques, ceux-ci précipitent en quantité double de celle correspondant au mercure de la prise d'essai (1).

La réaction effectuée étant la suivante :

$$I_2Hg,\ 2\ IK + X_2Hg = 2\ I_2Hg + 2\ XK,$$

le mercure à caractériser n'est contenu dans le précipité d'iodure que pour 22,0 pour 100 du total. En vérité, si la sensibilité absolue est très satisfaisante, elle est pratiquement limitée par les conditions de cristallisation qui rendent difficile la diagnose des cristaux pour des doses de mercure minimes.

Afin d'éviter, ainsi qu'il a déjà été dit, une dissociation même très partielle du réactif due à sa dilution après mélange à la goutte d'essai, celle-ci est placée sur une lame de verre, elle-même portée au dessicateur sulfurique. Dès évaporation totale, on porte sur le résidu avec la pointe d'un agitateur effilé, une gouttelette de réactif. Après avoir agité, on place une lamelle et on examine au microscope.

Au contact du sel de mercure, il apparaît de petits cristaux du système cubique en forme de cubes, de trémies, d'octaèdres (forme très fréquente)... d'une belle couleur grenat. Leur aspect est absolument caractéristique. Mais quelles que soient les modifications que nous ayons fait subir à la technique (élévation de température et refroi-

(1) Cette réaction ayant déjà été étudiée au chapitre « Tests toxicologiques », p. 152, on se reportera à ces pages pour toutes les généralités la concernant, de même que pour la préparation du réactif.

dissement, emploi d'un solvant et évaporation, etc.) cette réaction nous a toujours fourni de petits cristaux. Leur identification est facile si le mercure est en assez forte quantité, mais devient malaisée dans le cas contraire. Néanmoins une caractérisation certaine est possible en présence de faibles doses de métal.

Ainsi, avec 0,10 mg. de mercure par centimètre cube, la réaction est encore très nette. Sa limite se situe environ à 0,06-0,07 mg. de mercure par centimètre cube. Ceci représente, dans la gouttelette d'essai, une quantité de métal de l'ordre de 0,001 milligramme.

Les cristaux obtenus se conservent mal et disparaissent peu à peu. La raison en a été indiquée plus haut. Cette réaction n'offre donc qu'un intérêt immédiat.

LA RÉACTION DE KORENMANN

La première réaction microchimique étudiée est celle de Korenmann [160]. Cet auteur utilise les résultats acquis par Parravano et Pasta [220] et par Briggs [34]. Ces derniers avaient signalé que les sels de quelques métaux lourds donnent avec la pyridine et le dichromate de potassium des combinaisons complexes difficilement solubles. Cette réaction a paru présenter à Korenmann un intérêt pour la caractérisation microchimique du mercure en particulier. Il préconise dans ce but sa technique très simple :

Une goutte de solution mercurielle à examiner est placée sur une lame de verre. On ajoute une goutte de solution saturée de dichromate de potassium. Après avoir agité, le tout est exposé à des vapeurs de pyridine. Bientôt apparaissent les cristaux du complexe mercuriel.

Selon nous, il est possible d'améliorer la rapidité de la réaction en portant, sur la gouttelette mercurielle, le réactif total (dichromate et pyridine). De même, il est préférable d'utiliser une solution non saturée de dichromate potassique. On évite ainsi, l'examen microscopique se prolon-

geant, un dépôt de plaques cristallines jaune orangé de dichromate. Cette précipitation est causée par l'évaporation, même très réduite, du liquide saturé. Ces cristaux, bien que différents, pourraient provoquer sinon une confusion, du moins une gêne dans la diagnose des formes cristallines mercurielles recherchées. Sa solubilité étant d'environ 10 pour 100 à la température ordinaire, nous utilisons une solution aqueuse de dichromate de potassium à 5 pour 100. Si un excès de ce sel ne nuit en rien à la réaction, une trop forte quantité de pyridine la trouble fortement et peut même la rendre insensible. D'autre part, un excès de la même base organique fait apparaître des formes cristallines peu nettes et non caractéristiques. Il y a donc lieu de connaître avec exactitude la dose introduite.

La solution mercurielle, si elle est neutre ou faiblement acide, peut être employée telle qu'elle est, l'apport de pyridine servant à la neutralisation. Une acidité plus forte du liquide à examiner nécessiterait au préalable l'évaporation dans le vide de la prise d'essai.

Nous utilisons le mode opératoire suivant :

Placer sur une lame porte-objet une gouttelette de la solution mercurielle. Y ajouter également une gouttelette du réactif suivant, préparé au moment de l'emploi :

19,5 cm^3 de solution aqueuse de dichromate de potassium à 5 pour 100,

0,5 cm^3 de pyridine.

Ne pas mélanger, attendre quatre à cinq minutes (si le mélange était agité, il se formerait de très petits cristaux aux formes difficiles à définir).

Suivant la quantité de mercure, il apparaît plus ou moins promptement des cristaux assez gros (0,08 à 0,12 millimètre), de couleur jaune. Leur aspect est arborescent, les nombreux petits prolongements étant parallèles les uns aux autres. La forme est, assez grossièrement, celle d'une croix irrégulière, l'une des branches non perpendiculaire à l'autre étant très réduite par rapport à elle. La plus importante,

fréquemment courbe, porte le plus souvent sur toute sa longueur un bourrelet médian très évident. L'ensemble (voir fig. 5) présente un aspect foliacé symétrique, auquel s'ajoute la forme caractéristique à quatre sommets d'importance inégale.

Fig. 5

Cristaux du complexe : mercure, dichromate de potassium, pyridine. (Dessin : chambre claire de Abbe.)

Nous avons essayé la même réaction avec des proportions variables de pyridine. Ainsi qu'il a été dit, un excès de ce corps empêche l'apparition de formes cristallines et une trop forte quantité modifie leur aspect. La pyridine, ajoutée au dichromate dans la proportion de 10 pour 100, fait apparaître presque exclusivement des cristaux aiguillés

jaunes, longs, groupés en oursins irréguliers. Si le titre baisse graduellement jusqu'à 2,5 pour 100 (taux préconisé) le nombre de ces formes aiguillées diminue pour devenir presque nul, alors que se montrent à peu près seuls les cristaux d'aspect foliacé considérés comme caractéristiques.

Bien que le mercure ne soit contenu dans le complexe $(HgPy_2)\ Cr_2O_7$ (Py = Pyridine) que dans la proportion de 34,8 pour 100, la sensibilité de la réaction est très grande. Une prise d'essai de 0,001 milligramme de mercure nous a permis de faire apparaître nettement les cristaux déjà décrits. Le temps de contact est d'environ une minute.

D'une façon un peu exagérée, pensons-nous, KORENMANN situe la limite extrême à 0,000075 mg. de métal, soit environ 2 γ par centimètre cube de solution en opérant sur une goutte.

Pour de très faibles doses de mercure, on peut sensibiliser la réaction en plaçant une goutte de solution mercurielle sur la lame de verre et en portant celle-ci au vide sulfurique. Après une évaporation rapide, et aussitôt celle-ci terminée, replacer au même endroit une nouvelle gouttelette de liqueur. Ainsi la proportion de mercure devient double et la réaction plus apparente.

Les cristaux sont parfaitement insolubles dans les liquides générateurs, de même que dans l'alcool et l'éther. Ils ne se modifient pas à l'air, même après quelques heures. Ils doivent cependant être mis à l'abri d'une action prolongée de la lumière afin d'éviter une décomposition en surface se traduisant par un noircissement. Néanmoins, nous avons conservé de tels cristaux à l'air sans aucune précaution pendant plus de six mois, sans qu'ils subissent de modifications.

Malgré ces qualités, ces formes cristallines ne possèdent qu'une spécificité très relative dans la recherche du mercure. Si l'arsenic et l'antimoine ne produisent rien dans les conditions expérimentales indiquées, le cobalt, le nickel, le fer, le bismuth, le cadmium, le plomb, le cuivre en

particulier fournissent des cristaux plus ou moins nets. Ceux apparus en présence de très faibles quantités de fer, de bismuth et de plomb sont de petite taille et de formes mal définies. Par contre le complexe de cadmium est constitué par de beaux cristaux jaunes, prismatiques à base triangulaire, groupés en gros oursins. Quant au cuivre, il présente une réaction très sensible. Les cristaux, jaunes également, sont d'un aspect plus massif, plus court que les formes mercurielles. Néanmoins ils forment des croix plumeuses plus ou moins ramifiées. D'autre part il se forme de petits cristaux prismatiques, nombreux et variés.

La présence de baryum enfin produit un très fin précipité immédiat de dichromate de baryum qui perturbe la réaction pour la détection du mercure. Le procédé ne peut donc être utilisé qu'après élimination totale du baryum dans la prise d'essai mercurielle obtenue au terme de notre technique. Comme il a déjà été dit, on ajoutera de l'iodure de potassium et du sulfate de sodium. Il est alors possible, avec une sensibilité très satisfaisante, de faire apparaître avec netteté les formes cristallines mercurielles caractéristiques.

La réaction, bien que non spécifique du mercure, peut néanmoins présenter un intérêt en vue de sa détection microchimique.

LA RÉACTION DE SPACU ET SUCIU

La seconde réaction microchimique étudiée est celle de Spacu et Suciu.

Le principe en est le suivant : le mercure est transformé en sel double I_2Hg, 2 IK par l'addition d'un excès d'iodure de potassium. Sur ce composé chauffé réagit, à chaud également, un complexe de cuivre-éthylène-diamine, préparé par ailleurs. Par refroidissement apparaissent des cristaux lourds, insolubles dans l'eau et les principaux solvants.

Les auteurs emploient cette réaction en vue d'un dosage

pondéral [277]. Ils indiquent de même la possibilité d'une caractérisation microchimique du mercure [278]. Mais ils ne précisent avec netteté ni les modalités de la technique et ses résultats, ni la spécificité de la réaction, et oublient de décrire et de présenter les formes cristallines obtenues.

Il nous a semblé bon de reprendre cette étude.

Le complexe cuivre-éthylène-diamine se prépare très simplement en versant l'éthylène-diamine à froid dans une solution de sulfate ou de nitrate de cuivre. Il se forme tout d'abord un précipité abondant mais soluble dans un excès de réactif avec production d'une belle couleur violet foncé. D'après les auteurs, et suivant les résultats de leurs analyses, ce complexe est de la forme : $(CuEn_2)\ (NO_3)^2$, $2\ OH_2$, ou bien $(CuEn_2)\ SO_4$, $3\ OH_2$ selon qu'il a été utilisé le nitrate ou le sulfate de cuivre (En = éthylène diamine, $NH_2 - CH_2 - CH_2 - NH_2$).

Au total, les réactions sont les suivantes :

$$X_2Hg + 4\ IK = I_2Hg,\ 2\ IK + 2\ XK.$$
$$I_2Hg,\ 2\ IK + (CuEn_2)\ SO_4 = (I_2Hg,\ I_2Cu)\ En_2 + SO_4K_2.$$

La formation de ce complexe est particulièrement avantageuse, la proportion de mercure n'étant que de 22,4 pour 100.

Spacu et Suciu annoncent l'obtention de beaux cristaux en forme de table, bleu violet sombre, grands et brillants. Aussi, la difficulté et le caractère inconstant de l'apparition de telles formes cristallines, nous ont amené à une étude systématique de cette réaction. Il a été précisé en particulier les conditions expérimentales et l'action des divers générateurs.

I. — Influence de quantités variables d'iodure de potassium

En présence de diverses quantités de mercure, des essais ont été pratiqués avec des solutions d'iodure de potassium

de titre variable, depuis 5 pour 100 jusqu'à 0,5 pour 100. Les formes cristallines, que l'on trouvera décrites plus bas, ne sont aucunement modifiées dans tous les cas. Un excès d'iodure n'est donc pas préjudiciable à la réaction. La concentration de 1 pour 100 nous a semblé la plus souhaitable.

Une goutte de cette solution contient environ 0,5 mg. d'iodure, et permet de transformer en sel double à peu près 0,15 mg. de mercure. C'est une quantité très importante et rarement atteinte dans la goutte d'essai mercurielle, la richesse en mercure de la solution à essayer serait, dans ce cas, de plus de 3 mg. de métal par centimètre cube.

II. — Influence de quantités variables du complexe cuivre-éthylène-diamine

Nous nous sommes aperçu très vite que le mode de préparation de ce complexe présentait une importance certaine pour l'obtention de formes cristallines déterminées.

Pour nos essais nous avons utilisé des solutions aqueuses de sulfate de cuivre et de l'éthylène-diamine anhydre dilué à 50 pour 100 d'eau distillée. Le complexe cuivrique se forme très facilement en versant goutte à goutte l'éthylène-diamine dans une faible quantité de solution de sulfate de cuivre (1 à 2 cm^3 par exemple), ceci jusqu'à dissolution totale du précipité et obtention d'une belle couleur violet foncé (1).

Successivement nous avons utilisé pour cette préparation, des liqueurs titrant de 25 pour 100 à 1 pour 100 de sulfate de cuivre. A l'aide de ces divers complexes, nous avons pratiqué la réaction suivant le mode opératoire qui suit.

(1) Le prix élevé de l'éthylène-diamine nous a obligé à utiliser de faibles quantités de ce réactif, d'où l'emploi de 1 à 2 cm^3 de la solution de sulfate de cuivre.

Mode opératoire

On place sur une lame une goutte de liqueur mercurielle à laquelle on ajoute la même quantité de la solution d'iodure de potassium à 1 pour 100.

On agite et on chauffe sans atteindre l'ébullition. Ajouter alors avec la pointe d'un agitateur effilé, une gouttelette de complexe sulfate de cuivre-éthylène-diamine. En laissant refroidir le tout, bien agiter quelques secondes au moyen de l'agitateur de verre au contact de la lame. La cristallisation s'amorce. Elle est plus ou moins rapide suivant la quantité de mercure mise en jeu.

Il est très préférable d'opérer à chaud, les formes cristallines obtenues par refroidissement étant plus nettes que celles formées à froid. Il est bon également d'agiter quelques secondes pour les mêmes raisons.

Le complexe préparé avec une solution aqueuse de sulfate de cuivre à 15 pour 100, nous a donné les résultats les plus satisfaisants. Il n'en est employé qu'une gouttelette, c'est-à-dire une quantité correspondant à peu près à la moitié de la prise d'essai mercurielle.

Un fort excès de complexe cuivrique nuit en effet à la réaction, la cristallisation devenant très imparfaite et pouvant même devenir impossible à obtenir. D'autre part, si ce même corps est utilisé en trop faible quantité, l'apparition des cristaux demande une attente plus longue, parfois vaine. Un taux moyen est donc à déterminer; c'est celui qui vient d'être indiqué. Il peut néanmoins varier dans d'assez larges limites pour rendre la réaction aisée et sûre.

En opérant de la sorte, les formes cristallines acquièrent des aspects fixes et bien définis. Il en est deux qui sont constants.

Le premier présente la forme générale d'une sorte de croix régulière, dont le centre est plus ou moins massif, l'extrémité des branches allant s'amincissant. Les axes de

ces cristaux ne sont pas perpendiculaires. Dans chaque direction leurs contours sont plus ou moins découpés, souvent d'une façon symétrique, depuis le facies arborescent très net jusqu'à l'aspect trapu en marches d'escalier. Ces cristaux sont les plus caractéristiques.

FIG. 6

Cristaux du complexe : mercure, sulfate de cuivre, éthylène-diamine. (Dessin : chambre claire de ABBE.)

L'aspect de la deuxième forme est aiguillé; ces aiguilles peuvent avoir une certaine importance. Ceci permet d'y distinguer le plus souvent, principalement vers l'extrémité qui est en forme de biseau, deux axes croisés. Parfois, dans le prolongement de ces derniers, et à chaque extrémité du cristal, apparaît un sommet aiguillé de même type, d'im-

portance variable. L'aspect général devient alors celui d'une croix à branches terminales réduites, dont les deux axes sont très couchés l'un sur l'autre. Ces aiguilles sont elles-mêmes souvent groupées en croix ou encore en oursins peu fournis et de forme irrégulière. La représentation ci-contre (fig. 6) permettra de reconnaître ces diverses formes cristallines. Toutes présentent une coloration violet pâle.

En aucun cas nous n'avons vu apparaître des formes véritablement tabulaires, sinon par cristallisation du complexe cuivrique seul.

La spécificité

Dans les mêmes conditions expérimentales que celles déjà décrites, nous avons fait des essais avec des solutions salines de nombreux autres métaux. Aucun ne produit des cristaux du type mercuriel, la plupart présentant une réaction négative.

Le cadmium fournit des formes cristallines aiguillées, très importantes, peu nombreuses, d'une couleur violet foncé. En solution aqueuse, ces cristaux ont pu atteindre jusqu'à 1 à 2 millimètres de longueur. Aucune confusion ne peut avoir lieu.

La présence d'antimoine fait apparaître des cristaux blanchâtres, petits, d'aspect à peu près sphérique à un faible grossissement. Examinée en détail cette forme cristalline est complexe. Sa projection sur un plan est un carré ou un rectangle peu allongé dont deux côtés opposés sont légèrement convexes. Son ensemble présente de nombreuses troncatures et une arête médiane très apparente. Elle est de toute façon impossible à confondre avec le complexe mercuriel. A notre connaissance elle n'a pas été décrite, et pourrait éventuellement être étudiée en vue d'une réaction microchimique de l'antimoine.

Le bismuth ne fournit que des cristaux jaune orangé

peu nombreux, excessivement petits, d'aspect pulvérulent, sans aucune forme cristalline bien définie. Ils sont d'une taille bien plus réduite que ceux du complexe d'antimoine.

Le cuivre ne peut évidemment rien donner, étant présent dans le réactif.

Le même caractère négatif de la réaction se retrouve avec l'arsenic, le fer, le chrome, l'aluminium, le nickel, le cobalt, le zinc. Ces trois derniers métaux peuvent provoquer l'apparition d'aiguilles incolores, irrégulièrement groupées, à bords absolument rectilignes.

La présence d'argent et de plomb se manifeste par l'obtention d'un précipité blanc jaunâtre ou jaune vif de l'iodure correspondant. Mais, si le plomb se trouve en très faible quantité, s'il est, par exemple, indécelable par l'addition d'iodure de potassium, la réaction devient négative. Des essais ont été faits dans ce sens avec des solutions aqueuses saturées d'iodure de plomb.

La sensibilité

Sans être extrême, la sensibilité est très satisfaisante. Spacu et Suciu indiquent une réaction encore positive pour 0,007 mg. de mercure par centimètre cube de solution. Ils ne précisent pas la sensibilité absolue, c'est-à-dire la quantité minima contenue dans la prise d'essai elle-même. Nous avons pu obtenir quelques formes cristallines nettes avec 0,0005 mg. de mercure (solution de Cl_2Hg) dans la goutte d'essai. La quantité de 0,001 mg. de métal doit être regardée comme très suffisante pour obtenir une réaction positive bien évidente.

La stabilité

La conservation de ces cristaux est très bonne. Gardés au contact du liquide générateur depuis plus de trois mois, ils ne sont aucunement modifiés. Entre lame et lamelle ils

peuvent être conservés, à sec, de longs jours sans subir d'altération.

Application à la méthode toxicologique

On a encore présent à l'esprit le mode d'obtention de la solution aqueuse mercurielle à examiner : dissolution dans 2 cm^3 d'eau distillée du résidu d'évaporation sulfo-potassique. Les dosages effectués, il est très possible, sur cette liqueur, d'obtenir les formes cristallines de la réaction microchimique que nous venons d'étudier.

Si l'on opère directement, l'addition d'iodure de potassium et du complexe sulfate de cuivre-éthylène-diamine produit de très petits cristaux blancs, massifs, presque punctiformes de sulfate de baryum (action de l'ion SO_4^{--} de SO_4Cu sur le baryum entraîné). Les cristaux du complexe mercuriel apparaissent également, mais la description de leur forme est rendue difficile par l'abondance du fin précipité de sulfate de baryum. Il est préférable de se débarrasser de ce dernier métal par la méthode utilisée pour le dosage : addition d'iodure de potassium, de II gouttes de sulfate de sodium à 10 pour 100 et centrifugation. On place sur une lame une goutte du liquide clair, que l'on chauffe légèrement. On ajoute ensuite une gouttelette du complexe cuivrique et, après agitation et refroidissement, on voit apparaître les formes cristallines déjà décrites. Sur de nombreux résidus, la réaction fut de la sorte très nettement positive.

SECONDE PARTIE

INTRODUCTION

Bien peu de disciplines scientifiques offrent actuellement plus de variétés dans les divers aspects de leur activité que la toxicologie moderne. Tour à tour chimiste, physicien, hygiéniste, biologiste, zoologiste, histologiste, histochimiste,... le toxicologue voit se reculer sans cesse les limites à l'intérieur desquelles s'effectuent ses recherches. Sa spécialisation le maintenait avec quelque rigueur, par suite de l'ignorance ou de l'insuffisance de certaines techniques, dans un domaine trop exigu, mais qui s'agrandit tous les jours dans de nombreuses directions. Et bien surpris serait, sans doute, le toxicologue d'autrefois, s'il était témoin de l'activité scientifique de son successeur actuel.

Aussi devient-il aujourd'hui très difficile à un seul chercheur d'aborder avec quelque chance de succès la majorité des problèmes posés par la toxicologie, à moins qu'une dualité de son orientation scientifique ne l'ait heureusement dirigé, d'une part vers la chimie, d'autre part vers les sciences morphologiques et biologiques. Encore lui est-il parfois nécessaire de s'entourer des conseils, ou même de faire contrôler certains de ses résultats par des spécialistes éprouvés.

Nous ne devons pas nous étonner de faits qui résultent des progrès quotidiens accomplis dans les diverses branches de l'activité scientifique. Aussi divergentes que puissent paraître *a priori* certaines directions données à des recherches, bientôt elles se rapprochent, se croisent ou

même s'enchevêtrent, d'une façon aussi imprévue que féconde. Ce qui semblait fortuit est devenu habituel et même nécessaire; ce qui paraissait fragmentaire et disparate se révèle homogène et harmonieux.

Trois préoccupations primordiales apparaissent dans tout travail toxicologique : mettre au point une méthode sensible de détection et de dosage du poison, étudier par ce moyen la destinée de ce dernier (circulation, élimination, localisation) dès qu'il est administré, préciser les modifications ou altérations subies par les diverses parties anatomiques de l'organisme intoxiqué (1).

Le premier de ces trois sujets vient d'être très largement traité. Les liens étroits unissant les deux autres nous obligent à les aborder de front au cours de cette seconde partie de notre travail.

Celle-ci est consacrée à l'étude de l'intoxication expérimentale produite chez le lapin par deux composés mercuriels, l'un minéral : le cyanure de mercure, l'autre organique : le sel disodique de la dibromo-oxymercurifluorescéine (Mercurochrome). Nous y relaterons également des résultats personnels d'analyse consécutive à un empoisonnement criminel imputable au mercure.

A la lumière de nos expériences et des nombreux travaux publiés sur la question, nous jetterons un regard d'ensemble sur l'intoxication mercurielle, laquelle, malgré ses aspects multiples, divers en apparence, présente un processus étiologique et biologique remarquablement constant.

---

(1) La protection, le traitement, les soins antitoxiques, les antidotes,... relèvent essentiellement du domaine médical et n'ont, en aucun moment, fait l'objet de notre étude.

CHAPITRE PREMIER

TOXICOLOGIE DU CYANURE DE MERCURE

I. — SA TOXICITÉ

A. — Généralités

L'extrême nocivité du cyanure de mercure l'a fait parfois utiliser à des fins criminelles, de même qu'elle a causé de nombreux empoisonnements accidentels. L'usage étendu qui en était fait autrefois comme antiseptique local le rendait par trop accessible et dangereux. Moins employé aujourd'hui, il est avantageusement remplacé par des produits au moins aussi efficaces, et ne présentant pas les dangers ou inconvénients graves de sa trop large diffusion.

Le cyanure de mercure est un redoutable poison. Il allie à la nocivité de l'ion mercure « minéral » l'extrême toxicité de l'acide cyanhydrique. De ce fait, sa toxicologie est double. Elle n'a inspiré que peu de travaux et n'a pas été élucidée d'une façon satisfaisante. Il est vrai que son étude se heurte à de sérieuses difficultés.

Avec ce sel, le toxicologue se trouve en présence de deux des poisons les plus violents, mais en même temps les plus malaisés à saisir. La recherche du mercure doit s'entourer de modération et de prudence dans les moyens ou les réactions utilisés. C'est là, selon nous, l'une des causes d'imprécision de certains résultats. En s'entourant de précautions simples, nous avons montré que ce métal peut être caractérisé et dosé avec sûreté, même en quantités infimes.

Quant à l'ion CN —, sa détection, si elle est extrêmement aisée dans les milieux minéraux grâce à des réactions très sensibles, s'avère difficile, souvent impossible, dans des matières organiques diverses. La raison de ces insuccès est simple : les liqueurs extractives ne contiennent pas l'acide cyanhydrique recherché, ou seulement des traces inappréciables. Etait-il dissimulé, a-t-il été volatilisé, transformé, *in vivo* ou après la mort ? Autant de questions auxquelles il n'est possible d'essayer de répondre qu'après une étude expérimentale sur l'animal.

B. — La dose toxique pour le lapin

La toxicité du cyanure de mercure est reconnue par tous comme très grande. Aussi, devons-nous faire choix de la quantité de poison à administrer à l'animal. Ici se pose la question controversée d'une définition de la dose toxique (1).

Si, de toute évidence, c'est la dose qui provoque la mort du sujet en expérience, elle ne peut être rigoureusement définie qu'en faisant intervenir des données supplémentaires et précises. Notre but n'est pas de discuter au sujet de cette dose toxique, à propos du cyanure de mercure. Nous voulons simplement attirer l'attention sur les points à préciser, chaque fois qu'un produit toxique est administré expérimentalement.

Au point de vue du poison lui-même, il importe essentiellement d'indiquer la quantité introduite dans l'organisme, mais aussi sa concentration dans la solution utilisée et le mode d'administration.

---

(1) Il nous est très agréable de remercier M. Cazaux, assistant au Laboratoire d'hydrologie, des conseils autorisés et de l'aide si cordiale qu'il nous a apportés dans les débuts de notre expérimentation biologique. Qu'il soit assuré de notre très sincère sympathie.

Nos remerciements s'adressent également à M. Cauquil, du même laboratoire, pour les soins attentifs donnés aux animaux d'expérience et le concours quotidien qu'il nous a aimablement offert.

L'effet toxique est, en effet, en relation directe avec la concentration du sel métallique (Renaud [458]). D'après cet auteur, si l'on provoque la mort en vingt-quatre heures d'un cobaye de 300 grammes en lui injectant 2 mg. de sublimé en solution à 1,5 pour 100, 6 ou 15 mg. sont nécessaires aux dilutions respectives de 1 pour 200 et de 1 pour 1.000.

La toxicité croît également avec le degré de dissociation électrolytique du composé administré (Stassano et Gompel [474]). Or, nous verrons plus loin en détail que, malgré sa réputation de stabilité, le cyanure de mercure est éminemment décomposable, *in vivo* principalement. Par suite de la libération rapide et sans doute à peu près totale de ses deux ions constituants, ce sel acquiert très vite après l'injection une grande toxicité.

D'autre part, il est bien évident que le mode d'administration influe grandement sur les effets toxiques : l'ingestion ou l'injection sous-cutanée étant beaucoup moins brutales que l'injection endoveineuse.

Quant à l'animal, il est bon de préciser la durée de sa survie après l'administration du poison, et ses variations de poids; l'une comme l'autre servent, d'une façon d'ailleurs incomplète, de test pour l'étude de la toxicité. Il y a lieu de noter également l'espèce, le sexe, l'âge du sujet, et d'indiquer son alimentation. La nourriture doit toujours être la même, quant à sa qualité, et fournie à satiété. Il apparaît indispensable de donner à boire aux animaux traités. Sinon, il se produit une déshydratation qui ne peut être réparée et perturbe les résultats, les phénomènes d'anorexie devenant alors intenses. On connaît, d'autre part, l'importance de la boisson dans l'élimination rénale du poison.

Toutes ces notions peuvent paraître évidentes, elles sont cependant indispensables à préciser. Si nous y ajoutons les variations de résultats, parfois considérables, dues à la susceptibilité individuelle de chaque animal traité, on

mesure la difficulté d'énoncer une définition simple de la dose toxique.

On consultera à ce sujet les travaux de Schmidl [464], de Launoy [410], Fourneau et Melville [385], Kayser [401], Taillandier [475].

La définition de la dose toxique minima (1), par Fourneau et Melville *(loc. cit.)*, nous paraît être la meilleure : c'est le nombre de grammes du corps qui, en injection intraveineuse, amène l'amaigrissement et la mort en sept à quatorze jours d'un animal soumis au régime de base qui avait laissé constant son poids les jours qui ont précédé l'expérience. Il nous semble cependant qu'elle fait trop bon marché, en les négligeant totalement, des susceptibilités personnelles si fréquentes, elles-mêmes causées par de nombreuses conditions biologiques propres à chaque animal en expérience. Nous pensons qu'il serait nécessaire d'effectuer des essais nombreux indiquant la mortalité produite dans les mêmes conditions d'expérience sur un lot d'animaux choisis. De telles données statistiques devraient être intégrées dans la définition générale.

Dès le début de notre expérimentation sur l'animal, et afin de déterminer des intoxications variées, nous nous sommes préoccupé de trouver dans la littérature les doses toxiques de cyanure de mercure. D'après tout ce qui précède, on comprend facilement que les chiffres soient très variables et les avis fort partagés. Nous pensons qu'une seule injection endoveineuse de 6 à 8 milligrammes de cyanure de mercure par kilogramme de lapin doive être considérée comme la dose toxique (mort en cinq à sept jours environ).

En vue d'étudier les effets toxiques de ce poison, nous

(1) La détermination de la dose toxique présente un grand intérêt dans l'étude pharmacodynamique de certains composés, par exemple les composés sulfamidés. Il y a lieu, en effet, d'établir pour chaque corps essayé son coefficient chimiothérapique. Il est exprimé par le quotient : dose curative/dose toxique (C/T).

La valeur de ce coefficient autorise ou non l'introduction du médicament dans la thérapeutique humaine.

avons préféré l'administrer à des doses moindres, mais à intervalles réguliers. Les symptômes d'intoxication sont ainsi progressifs. Ils permettent d'analyser et d'interpréter les faits observés d'une façon plus complète qu'après l'injection unique d'une dose massive.

Le cyanure de mercure n'a jamais été donné à l'animal par la voie digestive. Outre que le lapin se prête fort mal à l'ingestion d'un poison, un tel mode d'administration ne permet souvent pas de connaître avec exactitude la quantité absorbée : difficulté d'introduction dans la bouche, rejet partiel par l'animal, pertes possibles ou transformations par la voie digestive. Les deux seuls modes utilisés, beaucoup plus sûrs, en particulier le premier, ont été l'injection endoveineuse et l'injection sous-épidermique.

Nous exposons à la suite les résultats de notre expérimentation chez le lapin : tout d'abord les observations sur l'intoxication, ensuite les résultats analytiques concernant le mercure. La recherche de l'acide cyanhydrique sera exposée secondairement.

II. — INTOXICATIONS EXPÉRIMENTALES

Observation I : Lapin C 1

Lapin mâle. Poids : 2,990 kg.

Nourriture toujours identique, eau à discrétion.

Injection endoveineuse (veine marginale de l'oreille), le matin, à la même heure.

Solution utilisée : solution aqueuse de cyanure de mercure contenant soit 1 mg. de mercure par cm^3, pour les injections 1 à 4 incluse, soit 2 mg. de mercure par cm^3, pour les injections 5 et 6. Ces solutions contiennent donc 1,26 et 2,52 mg. de cyanure de mercure par cm^3.

Urines prélevées tous les matins à 10 heures.

Premier jour. — Injection de 0,5 mg. de mercure par kg.

Aucun trouble après l'injection.

Deuxième jour. — Injection de 1 mg./kg.

L'animal subit un choc immédiat très apparent. Il s'accroupit aussitôt, tremble par intervalle. Son rythme respiratoire s'accélère pendant quelques minutes.

Nous avons noté deux mouvements convulsifs des pattes postérieures : détente musculaire brusque avec léger tremblement des membres à la suite.

Après dix minutes, tout redevient normal.

Troisième jour. — Pas d'injection.

Animal en parfait état.

Quatrième jour. — Injection de 1 mg./kg.

Mêmes symptômes que lors de l'injection précédente. Tremblements plus importants.

Même retour rapide à l'état normal.

Cinquième jour. — Pas d'injection.

Diminution sensible de l'appétit. Etat général paraissant légèrement déprimé.

Poids : 2,970 kg.

Sixième jour. — Injection de 1 mg./kg.

Mêmes réactions après l'injection. Mouvements convulsifs des membres postérieurs plus violents. Etat général fatigué. L'animal éprouve le besoin de boire longuement, quelques minutes après l'injection. Peu d'appétit.

Début de diarrhée noirâtre.

Réaction de Kastle-Meyer (KM) (1) sur les matières fécales : négative. Même réaction sur l'urine : négative.

Sédiments urinaires : quelques cylindres granuleux, pas d'hématies.

Septième jour. — Pas d'injection.

Animal fatigué, se nourrit peu. Appétit faible.

Diarrhée importante, matières fécales semi-liquides.

Réaction de KM sur les fèces : très positive.

Même réaction sur l'urine : très faiblement positive.

Présence dans les sédiments urinaires de nombreux cylin-

(1) En vue de simplifier notre exposé, la réaction de Kastle-Meyer sera indiquée par l'abréviation KM.

dres granuleux et de quelques cylindres épithéliaux. Quelques hématies.

Huitième jour. — Pas d'injection.
Etat général déprimé. Peu d'appétit.
Continuation de la diarrhée.
Réaction de KM sur les fèces : positive; sur l'urine : négative.

Neuvième jour. — Pas d'injection.
L'animal semble se remettre peu à peu de l'intoxication.
La diarrhée s'apaise. L'animal s'alimente légèrement.
Réaction de KM sur les fèces : très faiblement positive.
Poids : 2,800 kg.

Dixième jour. — Pas d'injection.
Etat général amélioré. L'animal absorbe d'assez grandes quantités d'eau et s'alimente à nouveau.
La diarrhée s'efface peu à peu, la diurèse s'accroît.
Réaction de KM sur les fèces : très faiblement positive; sur l'urine : négative.

Onzième jour. — Pas d'injection.
Très importante amélioration.
Plus de diarrhée bien apparente.
Alimentation et boisson à peu près normales.
Réaction de KM sur les fèces et sur l'urine : négatives.

Douzième jour. — Injection de 2 mg./kg.
Après l'injection : respiration haletante quelques minutes.
Violents mouvements de détente des pattes postérieures.
Tremblements prolongés. Etat prostré à la suite.
L'après-midi : état général fatigué. Inappétence. L'animal boit très peu.
Réaction de KM sur les fèces et sur l'urine : négatives.

Treizième jour. — Pas d'injection.
Etat général très fatigué, attitude prostrée.
L'animal ne prend aucune nourriture, aucune boisson.
Légère apparition de diarrhée, l'après-midi principalement.
Réaction de KM sur les fèces : faiblement positive; sur l'urine : négative.

Quatorzième jour. — Injection de 2 mg./kg.

L'animal meurt quatre à cinq minutes environ après le début de l'injection.

Mort très rapide. Mouvements convulsifs violents et de peu de durée. Respiration courte, saccadée, d'amplitude irrégulière. Les poils recouvrant le nez se hérissent, les yeux deviennent hagards, les lèvres se relèvent contractées. L'animal étouffe, se débat une dernière fois, expire l'air fortement et meurt dans une complète résolution musculaire.

Importante diarrhée la nuit précédente.

Réaction de KM sur les matières fécales : positive; sur l'urine : négative.

Poids : 2,650 kg.

Sur cet animal ont été recherchées, au cours de l'intoxication, les variations du nombre des éléments figurés sanguins (hématies, leucocytes).

Prélèvement du sang à l'oreille, le matin, avant toute injection et toute alimentation.

Il nous paraît utile de mentionner ici les valeurs moyennes indiquées par quelques auteurs, valeurs généralement en accord avec les chiffres que nous avons établis.

Pour le nombre des hématies du lapin, il a été signalé les chiffres normaux suivants : Tiffeneau [479], 4.520.000; Hallopeau [395], 5.504.000; Gautrelet [388], 5.900.000; Fontès et Thivolle [381, 382, 383], 5.960.000, 5.950.000 et 6.293.000.

Les numérations que nous avons effectuées sur l'ensemble de nos lapins nous ont donné, avant l'injection, les valeurs extrêmes suivantes : 5.466.000-5.960.000.

Le nombre des leucocytes du sang normal est moins souvent mentionné en même temps que plus variable : Tiffeneau *(loc. cit.)*, 10.900; Gautrelet *(loc. cit.)*, 14.800. Nos chiffres se situent entre 12.400 et 14.600.

Résultats

	HÉMATIES	LEUCOCYTES
Numération avant la 1re injection...	5.466.000	14.600
Quatrième jour	5.280.000	14.900
Huitième jour	4.804.000	13.900
Douzième jour	5.060.000	13.800
Quatorzième jour	4.650.000	13.400

Elimination du mercure

	Quantité d'urine émise (en cm³)		MERCURE RETROUVÉ (en mg.)	MERCURE RETROUVÉ (en mg. par 100 cm³)
Moyenne des dix jours précédents	395	0,5	»	»
Deuxième jour (1)	485	1	0,260	0,053
Troisième jour	600		0,540	0,090
Quatrième jour	230	1	0,075	0,032
Cinquième jour	340		0,120	0,035
Sixième jour	380	1	0,140	0,036
Septième jour	210		0,360	0,171
Huitième jour	200		0,280	0,140
Neuvième jour	250		0,200	0,080
Dixième jour	475		0,120	0,025
Onzième jour	520		0,160	0,030
Douzième jour	275	2	0,260	0,094
Treizième jour	350		0,560	0,160
Quatorzième jour	425	2	0,240	0,056

Les petits chiffres de la seconde colonne précisent le jour de l'injection et indiquent la quantité de mercure administrée (nombre de mg./kg.).

Autopsie

Appareil digestif. — Rien d'anormal dans les parties antérieures du tube digestif.

Œsophage, estomac, duodénum, jéjunum : intacts.

Iléon : inflammation, avec plaques rougeâtres; congestion.

Cœcum : fortement atteint; ulcérations assez étendues, nécrose même de certaines zones. Plaques noir rougeâtre hémorragiques; pas de perforation.

(1) La première analyse d'urine correspond évidemment au second jour de l'observation.

Colon : peu touché; zones enflammées par place, surtout au sommet des plis, dans la région voisine du cœcum, mais devenant rares vers l'S iliaque et le rectum.

S iliaque : à peu près intact.

Rectum : intact.

Foie : aspect macroscopique normal.

Appareil excréteur. — Reins d'aspect à peu près normal; couleur légèrement grisâtre; décortication assez facile; à la coupe, rien d'anormal.

Reste de l'appareil excréteur : intact.

Appareil respiratoire. — Altérations inflammatoires très nettes. Lésions dans les branches pulmonaires grosses, moyennes ou fines, et dans les bronches. Forte congestion se manifestant par des plaques rougeâtres nombreuses; les bronches, en particulier, présentent une congestion très importante.

Appareil génital. — Paraît normal.

Des fragments d'appareil digestif moyen, de foie et de rein ont été prélevés et immédiatement fixés, en vue d'une étude microscopique ultérieure, histologique et histochimique.

Localisation du mercure

ORGANES OU MATIÈRES ANALYSÉS	Poids des matières traitées (en gr.)	MERCURE RETROUVÉ (en mg.)	(en mg. par 100 gr.)
Rein	15	1,080	7,200
Sang (1)	10	0,420	4,200
Foie	110	1,750	1,545
Estomac (vide)	40	0,360	0,900
Cœur	14	0,120	0,860
Appareil génital mâle	10	0,060	0,600
Cerveau	10	0,060	0,600
Epiderme + poils	25	0,105	0,420
Vessie + urine	17	0,070	0,410
Poils	10	0,024	0,240
Intestin vide (échant. moyen)	65	0,120	0,185
Muscles (échant. moyen)	100	0,110	0,110

(1) Les chiffres donnés ne correspondent pas à une valeur normale. L'animal étant mort dès l'injection endoveineuse terminée, le sang possède évidemment une teneur très élevée en mercure.

Les poumons ont été traités en vue de la recherche de l'acide cyanhydrique.

Observation II : Lapin C 2

Lapin femelle. Poids : 2,980 kg.

Nourriture toujours identique, eau à discrétion.

Injection endoveineuse (veine marginale de l'oreille), le matin, à la même heure.

Solution utilisée : solution aqueuse de cyanure de mercure contenant 1 mg. de mercure par cm^3, soit 1,26 mg. de cyanure de mercure par cm^3. La dernière injection a été pratiquée avec une solution contenant 3 mg. de mercure par cm^3, soit 3,78 de cyanure de mercure.

Urines prélevées tous les matins à 10 heures.

Premier jour. — Injection de 1 mg. de mercure par kg.

L'animal boit dès qu'il se retrouve dans sa cage, puis s'accroupit.

Tremblements violents et irréguliers, immédiats.

Animal assez fortement choqué.

Rythme respiratoire saccadé et accéléré; passe de 58-60 à 80-83. De fortes inspirations succèdent à des mouvements respiratoires de peu d'amplitude.

Tout rentre dans l'ordre assez vite : quinze minutes environ.

L'après-midi : état normal.

Deuxième jour. — Pas d'injection.

L'état de l'animal paraît parfait. Il ne semble nullement fatigué. Il s'alimente et boit normalement.

Forte diurèse.

Troisième jour. — Pas d'injection.

L'animal prend sa nourriture avec moins d'avidité. Il semble très légèrement fatigué.

Pas de diarrhée.

La diurèse diminue. Rien d'anormal dans les urines.

Quatrième jour. — Injection de 1 mg./kg.

Mêmes phénomènes que ceux décrits lors de la première

injection. A noter quelques violents mouvements convulsifs agitant brusquement tout le corps. Gêne respiratoire très évidente. Rythme respiratoire passant de 62-64 à 85-87.

Le retour à l'état normal est plus long : quarante-cinq minutes environ.

L'animal boit avec avidité, se nourrit normalement par la suite.

L'après-midi : début de légère diarrhée.

Cinquième jour. — Pas d'injection.

Etat général fatigué. Poids : 2,940 kg.

L'appétit décroît. L'animal boit moins.

La diarrhée reste très légère.

Réaction de KM sur les fèces : à peine positive.

Urines : quelques cylindres granuleux, pas d'hématies.

Sixième jour. — Pas d'injection.

L'animal paraît fatigué. L'appétit diminue.

La diarrhée s'accroît, mais reste de peu d'importance.

Réaction de KM sur les matières fécales : à peine positive; même réaction sur l'urine : négative.

Quelques cylindres urinaires granuleux, pas d'hématies.

Septième jour. — Injection de 1 mg./kg.

Violents tremblements de courte durée après l'injection. Suffocation très apparente. Le rythme respiratoire atteint le chiffre de 93-96. Quelques mouvements convulsifs de peu d'importance des membres postérieurs.

A la suite l'animal se couche, allongé, pendant plus d'une heure. L'injection semble l'avoir éprouvé plus fortement que les précédentes. Il boit assez longuement.

L'après-midi : fatigue, peu d'appétit.

Diarrhée toujours légère. Réaction de KM : négative.

Huitième jour. — Pas d'injection.

Animal fatigué. Peu d'appétit. Poids : 2,860 kg.

La diurèse s'accroît. La diarrhée s'efface dans la journée.

Réaction de KM sur les matières fécales : à peine positive.

Urine : quelques cylindres peu abondants, pas d'hématies.

Neuvième jour. — Pas d'injection.

L'animal est d'une vitalité nettement réduite. L'après-midi il est trouvé couché, allongé dans sa cage.

Très importante diurèse.

Pas de diarrhée. Matières fécales sous la forme de petits grains.

Dixième jour. — Injection de 3 mg./kg.

Mort cinq à six minutes environ après le début de l'injection.

Poids : 2,820 kg.

Dès le début de l'injection, suffocation apparente; le sujet se débat. Son attitude fait hâter l'opération.

Mouvements respiratoires devenant très courts, saccadés, entrecoupés de larges inspirations. Contraction des membres postérieurs principalement. La respiration devient de plus en plus haletante. Les inspirations profondes se raréfient et sont peu importantes. L'animal est moins agité. Ses yeux s'exorbitent. Mydriase très prononcée. Son poil se hérisse, sur le nez principalement. Trismus. Contraction et relèvement des lèvres supérieures découvrant largement les incisives. Les mouvements respiratoires deviennent très saccadés, peu apparents. Quelques longs frissons parcourent tout le corps. Deux ou trois mouvements convulsifs violents, puis mort avec résolution musculaire totale et relâchement sphinctérien.

Sur cet animal ont été faites des recherches sur les variations du nombre des globules sanguins. Nous en indiquons les résultats ci-dessous :

	HÉMATIES	LEUCOCYTES
	—	—
Numération avant la 1re injection...	5.860.000	13.800
Quatrième jour	5.650.000	13.720
Septième jour	5.420.000	13.600
Dixième jour	5.080.000	13.660

Sur le même sujet (C 2) a été étudiée l'élimination du mercure par les matières fécales. Nous n'avons pas, ici, opéré de dosages, nous contentant de comparer les taches produites par la technique de Merget après destruction des

fèces au chlore naissant (voir partie chimique), et à partir de quantités identiques de matières fécales : 5 grammes.

Il est, en effet, intéressant de connaître la date d'apparition du mercure dans les fèces et l'importance variable de cette élimination.

Résultats

Deuxième jour	traces nettes
Troisième jour	+
Quatrième jour	++
Sixième jour	++
Huitième jour	+++
Dixième jour	++

(Le nombre des croix est proportionnel à l'importance de la tache observée.)

Elimination du mercure

	Quantité d'urine émise (en cm³)	MERCURE RETROUVÉ (en mg.)	MERCURE RETROUVÉ (en mg. par 100 cm³)
Moyenne des dix jours précédents	305 [1]	»	»
Deuxième jour	490	0,625	0,127
Troisième jour	210	0,110	0,052
Quatrième jour	230 [1]	0,080	0,034
Cinquième jour	280	0,425	0,151
Sixième jour	120	0,220	0,183
Septième jour	180 [1]	0,140	0,077
Huitième jour	260	0,280	0,107
Neuvième jour	460	0,145	0,031
Dixième jour	170 [3]	0,190	0,111

Les petits chiffres de la seconde colonne précisent le jour de l'injection et indiquent la quantité de mercure administrée (nombre de mg./kg.).
La première analyse d'urine correspond évidemment au second jour de l'observation.

Autopsie

Appareil digestif. — Intégrité de ses diverses parties, sauf l'iléon, le cœcum et le début du colon.

A ces niveaux : congestion apparente; plaques hémorragiques peu nombreuses et peu étendues sur le cœcum seulement; au sommet de certains plis du colon antérieur : zones de nécrose; ailleurs, simples plaques rougeâtres.

Foie : aspect normal.

Rein. — Rien d'anormal.

Appareil respiratoire. — Congestion importante; plaques de suffusion sanguine nombreuses sur les poumons et les branches respiratoires de calibre varié. Phénomènes inflammatoires, les plus intenses au niveau des bronches inférieures et moyennes.

Localisation du mercure

MATIÈRES OU ORGANES ANALYSÉS	Poids des matières traitées (en gr.)	MERCURE RETROUVÉ (en mg.)	(en mg. par 100 gr.)
Rein	28	1,650	5,892
Sang (1)	35	1,850	5,285
Foie	95	1,050	1,105
Cerveau	10	0,055	0,550
Cœur	12	0,055	0,458
Epiderme + poils	50	0,190	0,380
Poumons	18	0,065	0,361
Estomac (vide)	32	0,110	0,343
Intestin vide (échant. moyen)	50	0,145	0,290
Poils	10	0,014	0,140
Appareil génital (femelle)	22	0,030	0,136
Vessie + urine	30	0,035	0,116
Muscles (échant. moyen)	100	0,006	0,060
LOCALISATION DANS LES DIVERSES PARTIES DE L'INTESTIN			
Intestin grêle (échant. moyen)	10	0,025	0,250
Cœcum	10	0,018	0,180
Gros intestin (échant. moyen)	10	0,032	0,320

Considérations sur les observations C 1 et C 2

a) *Sur l'intoxication elle-même*

Un fait mérite, dès le début, d'attirer l'attention : la

(1) Remarque identique à celle de l'observation C 1.

constance des symptômes pendant la survie et précédant la mort, les symptômes eux-mêmes.

Résumons-les brièvement : gêne respiratoire (étouffement, rythme saccadé, rapide), mouvements convulsifs, tremblements, mort très rapide, foudroyante même. Ces symptômes sont ceux de l'intoxication cyanhydrique et non mercurielle. La rapidité même de leur apparition en est la preuve. Il faut donc qu'il y ait, dès l'injection et d'une façon presque immédiate, dissociation du cyanure de mercure en ses deux constituants, chacun agissant alors d'une façon autonome. C'est, en effet, ce qui se produit, comme nous le verrons plus loin en détail.

Si l'animal échappe à l'empoisonnement cyanhydrique brutal, il présente par la suite les troubles de l'intoxication mercurielle : diurèse réduite présentant parfois des variations brusques, ou anurie, colite avec violente diarrhée, mort lente avec anémie profonde, amaigrissement...

Certes, il est bien naturel de penser que l'effet toxique précoce de l'ion CN^- n'est pas sans influencer et même sans favoriser celui, plus tardif, du mercure. Mais, d'une façon générale, les deux intoxications peuvent être aisément séparées.

Le point important démontré par ces deux observations est donc le suivant : l'injection endoveineuse de cyanure de mercure a produit très rapidement une intoxication cyanhydrique, les troubles mercuriels n'apparaissant que plus tard. Nous signalons dès à présent toute l'importance de cette constatation dans l'étude toxicologique que nous avons entreprise.

b) *Sur les variations du nombre des éléments sanguins*

On a beaucoup discuté sur ces variations. Les injections de sel de mercure sont-elles anémiantes, provoquent-elles une augmentation ou une diminution des leucocytes ? Des

réponses variées ont été données. On doit cependant considérer comme exacte l'assertion suivante : après administration de faibles quantités de sel mercuriel, on peut constater parfois une légère hyperglobulie, passagère d'ailleurs, alors que l'injection de doses importantes est hémolytique et provoque une hypoleucocytose, assez discrète le plus souvent.

Dans le cas présent, l'action hémolytique bien connue de l'acide cyanhydrique et des cyanures (Ranc et Nantet [457]) se superposant à celle de l'ion Hg + +, toutes nos observations (1) mentionnent une diminution très sensible des hématies : de 5.466.000 à 4.650.000 et de 5.800.000 à 5.080.000.

Pour ce qui est des leucocytes, les résultats sont moins nets. Si l'observation I nous montre, dans les premiers jours, une augmentation du nombre des leucocytes, celui-ci décroît légèrement par la suite : 14.600, 14.900, 13.400.

Le lapin C 2, par contre, a vu le nombre de ses leucocytes à peu près constant, marquant cependant une légère diminution.

Il faut cependant se méfier d'accorder une valeur absolue à des variations par trop minimes, et qui sont de l'ordre des erreurs que ces numérations globulaires comportent presque inévitablement. Seuls, les écarts d'importance notable méritent d'être pris en considération.

Nous tenons à préciser que cette étude est d'ordre essentiellement quantitatif et qu'elle n'a jamais été consacrée

---

(1) Les numérations ont été pratiquées au moyen du compte-globules à compresseur de Malassez (Stiassnie).

Les liquides de dilution utilisés ont été les suivants :

Pour les hématies, celui, bien connu, de Marcano :

Sulfate de soude	5 gr.
Eau distillée	100 cm³
Formol à 40 pour 100	1 cm³.

Pour les leucocytes :

Acide acétique	1,0 cm³
Eau distillée	100 cm³
Bleu de méthylène à 1 pour 100	V gouttes.

(Action hémolytique de l'acide acétique, coloration nucléaire par le bleu de méthylène.)

ni à la recherche ou à la description des altérations globulaires, ni aux fluctuations probables de la formule leucocytaire.

Il serait cependant intéressant d'indiquer ici s'il se présente des modifications qualitatives des hématies, ainsi qu'il a déjà été décrit dans d'autres intoxications. Il y aurait de même intérêt à étudier les variations concomitantes ou non de la formule leucocytaire des lapins intoxiqués. Ces recherches ont été assez rarement entreprises et, la plupart du temps, d'une façon fragmentaire; de là des résultats discordants.

Nous pensons éventuellement reprendre de telles études. Dans le cas présent, elles ont été négligées, dépassant le cadre de ces recherches et nos possibilités de travail.

c) *Sur l'élimination du mercure*

Nous l'étudierons plus en détail à la suite, après des intoxications par injections sous-cutanées.

Signalons la constance de la diarrhée, symptôme d'intoxication éminemment mercuriel, son apparition assez tardive (sixième jour après trois injections, quatrième jour après deux injections), et qui coïncide *presque toujours* avec une diminution de la diurèse. Ces phénomènes diarrhéiques importants sont un signe d'élimination digestive secondaire, après que la fonction excrétrice rénale a été bloquée plus ou moins partiellement par l'atteinte toxique mercurielle produite sur les reins d'une façon plus précoce.

D'ailleurs, cette hypothèse semble vérifiée par les recherches faites sur le lapin C 2. L'élimination du mercure par les matières fécales apparaît dès le deuxième jour du traitement. Elle s'est montrée d'autant plus importante que les phénomènes d'inflammation intestinale étaient plus accusés. Elle semble être relativement continue et subir des variations de peu d'amplitude.

Les troubles digestifs affectent fortement l'intégrité des muqueuses intestinales. Dès qu'ils sont nettement déclarés, apparaissent dans les matières fécales de minces filets sanguinolents, plus ou moins muqueux. La présence, même invisible, de sang est signe indubitable de leur déclanchement.

Aussi avons-nous pratiqué de nombreuses réactions de Kastle-Meyer (1), qui nous fixent sur l'état de l'intestin du sujet étudié. Voir au sujet de cette réaction les travaux de Telmon [476], Fleig [380], Labat [404].

La réaction d'Escaïch (pyramidon, pyridine, eau oxygénée) ne fournit que des résultats imparfaits.

Pour ce qui est de l'élimination urinaire, notons tout d'abord l'action diurétique du cyanure de mercure. Si la réponse rénale à l'injection est immédiate et importante, après la deuxième injection elle l'est beaucoup moins. On peut même noter (C 1, septième jour) une diminution sensible de la diurèse. Les reins commencent alors à subir des altérations. La recherche du sang dans l'urine (réaction de KM) peut alors être utile. Elle n'a été faiblement positive qu'une seule fois (septième jour, C 1).

Nous avons pratiqué l'examen rapide et sommaire des sédiments urinaires. Il présente également un intérêt certain pour connaître l'état d'intégrité des reins. La recherche des hématies confirme les résultats de la réaction de Kastle-Meyer. La présence de cylindres urinaires renseigne sur l'état de gravité de la néphrite : cylindres granuleux ou hyalins, ou encore épithéliaux, provenant d'une altération

(1) Nous avons effectué la réaction de Kastle-Meyer de la façon suivante : on prélève, gros comme une noisette, de matières fécales. Bien les mélanger avec 4 à 5 cm³ d'eau distillée bouillante. Filtrer sur petit filtre, plusieurs fois s'il y a lieu. Mettre dans un tube à centrifuger :

2 à 3 cm³ de filtrat,
2 cm³ d'alcool à 95°,
II ou III gouttes d'acide acétique.

Agiter. Centrifuger.

Verser le liquide surnageant dans un tube propre.

Y ajouter 0,5 cm³ de réactif phtalinique frais de Kastle-Meyer et IV à V gouttes d'eau oxygénée.

Coloration positive rougeâtre plus ou moins intense.

ou d'une desquamation des cellules des tubes contournés.

En aucun moment nous n'avons entrepris une étude chimique de l'urine.

Indiquons également des phénomènes de diurèse secondaire, après repos de quelques jours, consécutifs à une injection (C 1, dixième et onzième jour). Nous essaierons d'en donner une explication plus loin.

Nous avons mentionné dans nos tableaux d'élimination le taux de mercure retrouvé par l'analyse, exprimé par 100 cm^3 d'urine. Certains auteurs ont voulu y voir des variations intéressantes. D'autres ont fait justice de cette affirmation.

D'après ces deux premières observations, il ne nous semble pas qu'il y ait des faits importants à signaler. A peine pourrait-on remarquer une augmentation du taux du mercure avec une diminution du volume de l'urine émise, ce qui est normal.

Quant à la quantité elle-même de mercure éliminée, elle décroît également les jours qui suivent l'injection.

Pour ce qui est de la localisation du mercure, nous en discuterons dans nos remarques générales sur l'intoxication par le cyanure de mercure.

Observation III : Lapin C 3

Lapin mâle. Poids : 2,420 kg.

Nourriture toujours identique, eau à discrétion.

Injection unique sous-cutanée (partie postérieure du dos), 3 mg./kg. de mercure.

Solution utilisée : solution aqueuse de cyanure de mercure contenant 3 mg. de mercure par cm^3, soit 3,78 mg. de $(CN)_2$ Hg.

Urines prélevées tous les matins à 10 heures.

Premier jour. — Injection de 3 mg. de mercure par kg. Cette injection sera la seule pratiquée sur cet animal.

Aucune réaction immédiate.

Après vingt minutes environ, l'animal est nettement oppressé. Tremblements intermittents. Aucun mouvement brusque, ni frisson prolongé.

Le rythme respiratoire reste accéléré pendant deux heures environ, entrecoupé d'inspirations profondes (passe de 64-66 à 76-80).

L'après-midi, la respiration est devenue à peu près normale : 68 inspirations à la minute.

L'animal est fatigué, abattu. Il boit sans excès, montre peu d'empressement à s'alimenter.

Cette torpeur persiste toute la journée.

Deuxième jour. — Etat général fatigué, peu de vitalité.

Diurèse inchangée, normale.

Appétit réduit. L'animal boit assez largement.

Urines, matières fécales : normales.

Troisième jour. — Forte diurèse.

Même remarque sur l'état général.

Vers la fin de l'après-midi, début à peine sensible des phénomènes diarrhéiques.

Réaction de KM sur les fèces : négative; même réaction sur l'urine : négative.

Quatrième jour. — Diminution de la diurèse.

Etablissement d'une diarrhée de peu d'importance.

L'animal est fatigué, s'alimente sans appétit très marqué, boit normalement.

Réaction de KM sur les fèces : négative; de même sur les urines.

Sédiments urinaires : quelques cylindres granuleux, pas d'hématies.

Amaigrissement; poids : 2,290 kg.

Cinquième jour. — Etat général toujours aussi fatigué. L'animal montre peu de vigueur et paraît plus abattu que la veille.

Diurèse faible.

Persistance et même importance de la diarrhée.

Réaction de KM sur les fèces : à peine positive; même réaction sur l'urine : négative.

Sédiments urinaires : quelques cylindres granuleux, pas d'hématies.

Sixième jour. — L'animal semble reprendre un peu de vitalité, vers la fin de l'après-midi principalement. Il se nourrit avec plus d'appétit, moins de nonchalance.

La diarrhée persiste, mais avec une tendance à s'apaiser vers le soir.

Réaction de KM : négative.

La diurèse reprend. Nombreux cylindres urinaires. Pas d'hématies.

Amaigrissement; poids : 2,245 kg.

Septième jour. — L'animal reprend de la vigueur. L'appétit augmente.

Accroissement de la diurèse. Persistance de cylindres urinaires.

La diarrhée disparaît.

Réaction de KM : négative.

Huitième jour. — Etat général très amélioré. L'animal surmonte les effets de l'intoxication.

Diurèse normale.

Alimentation et boisson normales.

Neuvième jour. — L'état normal reparaît.

Matières fécales, urine : normales.

Augmentation de poids : 2,360 kg.

L'animal est sacrifié.

Etude des variations du nombre des globules sanguins

	HÉMATIES	LEUCOCYTES
	—	—
Avant l'injection	5.940.000	12.400
Troisième jour	5.680.000	12.660
Sixième jour	5.520.000	12.400
Neuvième jour	5.740.000	12.860

Recherche du mercure dans les matières fécales

Cette recherche s'est effectuée par comparaison des taches produites sur le papier de Merget. A chaque essai, destruction de 5 grammes de matières par le chlore naissant.

Deuxième jour	traces (?)
Troisième jour	++
Cinquième jour	+++
Septième jour	++
Neuvième jour	+

Elimination du mercure

	Quantité d'urine émise (en cm³)	MERCURE RETROUVÉ (en mg.)	MERCURE RETROUVÉ (en mg. par 100 cm³)
Moyenne des dix jours précédents	390	»	»
Deuxième jour	365	0,590	0,161
Troisième jour	535	0,680	0,127
Quatrième jour	225	0,230	0,102
Cinquième jour	110	0,130	0,118
Sixième jour	230	0,175	0,076
Septième jour	345	0,120	0,034
Huitième jour	330	0,065	0,019
Neuvième jour	380	0,045	0,011

Autopsie

Appareil digestif. — Très peu lésé. Seuls, le cœcum et les zones de l'iléon et du colon l'avoisinant, présentent des zones congestives. Piqueté hémorragique par place.

Foie, rein : rien d'anormal.

Appareil respiratoire. — Intact. Par place on peut cependant remarquer sur les basses bronches et les poumons un peu de congestion, mais très réduite.

Sur cet animal, il a été prélevé et immédiatement fixé des fragments d'intestin moyen, de foie et de rein.

Localisation du mercure

MATIÈRES OU ORGANES ANALYSÉS	Poids des matières traitées (en gr.)	MERCURE RETROUVÉ (en mg.)	(en mg. par 100 gr.)
Rein	24	0,550	2,291
Foie	90	0,360	0,400
Cœur	12	0,016	0,133
Cerveau	10	0,012	0,120
Intestin (échant. moyen)	40	0,045	0,112
Appareil génital	9	0,008	0,088
Epiderme + poils	30	0,025	0,083
Estomac	28	0,022	0,078
Vessie + urine	32	0,022	0,068
Poumons	14	0,008	0,057
Sang	40	0,015	0,037
Poils	10	traces 0,002 (?)	0,020 (?)
Muscles	100	0,012	0,012

OBSERVATION IV : LAPIN C 4

Lapin femelle. Poids : 3,200 kg.

Nourriture toujours identique, eau à discrétion.

Injection quotidienne sous-cutanée (partie postérieure du dos) de 2 mg./kg. de mercure.

Solution utilisée : solution aqueuse de cyanure de mercure contenant 2 mg. de mercure par cm^3, soit 2,52 mg. de cyanure de mercure.

Urines prélevées tous les matins, avant l'injection (10 heures).

Premier jour. — Absence totale de réactions après l'injection. Cette remarque s'applique à toutes les injections suivantes.

Quelques frissons vers la fin de la matinée. Rythme respiratoire très peu accéléré.

Deuxième jour. — Animal en excellente santé; se nourrit et boit normalement. Symptômes généraux d'intoxication à peine accusés,

Matières fécales, urine : normales.

Troisième jour. — Animal en très bon état.
Néanmoins l'appétit diminue.
Début de diarrhée, mais celle-ci est encore très faible.
Réaction de KM sur les fèces et sur l'urine : négatives.
Urines : quelques très rares cylindres, pas d'hématies.

Quatrième jour. — Apparition des symptômes de l'intoxication sur l'état général. L'appétit décroît nettement. L'animal paraît légèrement déprimé.
Début d'amaigrissement; poids : 3,020 kg.
Diarrhée faible; réaction de KM : à peine positive.
Forte diminution de la diurèse.
Quelques cylindres granuleux, pas d'hématies.

Cinquième jour. — Même état général. Appétit réduit.
Diarrhée faible, moindre l'après-midi.
Réaction de KM sur les fèces : négative.
Forte diurèse : présence de cylindres, pas d'hématies.

Sixième jour. — Etat général stationnaire. Légère fatigue.
L'animal montre peu d'appétit, mais se nourrit néanmoins suffisamment pour résister malgré les injections quotidiennes.
Dernières traces de diarrhée, laquelle disparaît peu à peu.
Amaigrissement; poids : 2,825 kg.

Septième jour. — Même remarque sur l'état général de l'animal.
Plus de diarrhée. Forte irritation intestinale, fèces noirâtres très petites, très consistantes.
La diurèse reprend un taux à peu près uniforme, inférieur cependant à la moyenne notée avant l'intoxication.
Réaction de KM sur les fèces et l'urine : négative.
Urine : quelques rares cylindres, pas d'hématies.

Huitième jour. — L'animal se maintient de façon identique.
L'absence de diarrhée persiste. Les fèces se présentent sous forme de grains de plus en plus petits.

Neuvième jour. — Mêmes remarques. Appétit réduit mais cependant assez important.

L'animal supporte remarquablement l'intoxication.

Diurèse normale.

Dixième jour. — Mêmes remarques. Etat général stationnaire.

Matières fécales : mêmes caractères.

Réaction de KM : négative.

Urines : quelques très rares cylindres, pas d'hématies.

L'animal est sacrifié avant l'injection quotidienne.

Elimination du mercure

	Quantité d'urine émise (en cm³)	MERCURE RETROUVÉ (en mg.)	MERCURE RETROUVÉ (en mg. par 100 cm³)
Moyenne des dix jours précédents	455	»	»
Deuxième jour	325	0,970	0,298
Troisième jour	140	0,650	0,464
Quatrième jour	75	0,370	0,493
Cinquième jour	430	0,720	0,167
Sixième jour	320	1,100	0,343
Septième jour	350	1,250	0,357
Huitième jour	360	2,350	0,652
Neuvième jour	320	1,960	0,612
Dixième jour	340	2,050	0,602

Autopsie

Appareil digestif. — Mêmes localisations des lésions : iléon, cœcum principalement, colon.

Iléon congestif par place, zones rougeâtres avec diffusions sanguines sous-muqueuses.

Eschares sur le cœcum, plaques noirâtres hémorragiques.

Congestion intense.

Colon très congestionné. Sommet des plis très affecté.

Rectum d'aspect moniliforme, avec zones rougeâtres.

Foie, rein : rien d'anormal.

Appareil respiratoire. — Très légère congestion pulmonaire et bronchique. Zones congestives très réduites et peu marquées.

Localisation du mercure

MATIÈRES OU ORGANES ANALYSÉS	Poids des matières traitées (en gr.)	MERCURE RETROUVÉ (en mg.)	MERCURE RETROUVÉ (en mg. par 100 gr.)
Rein	30	2,450	8,166
Foie	80	1,250	1,562
Poumons	20	0,140	0,700
Cœur	10	0,048	0,480
Vessie + urine	30	0,140	0,466
Epiderme + poils	50	0,220	0,440
Muscles	140	0,420	0,300
Cerveau	9	0,024	0,266
Estomac (vide)	35	0,080	0,228
Appareil génital	22	0,048	0,218
Poils	10	0,020	0,200
Intestin (échant. moyen)	70	0,140	0,200
Sang (1)	45	0,030	0,066
LOCALISATION DANS LES DIVERSES PARTIES DE L'INTESTIN			
Intestin grêle (échant. moyen)	10	0,022	0,220
Cœcum	7	0,017	0,228
Gros intestin	10	0,018	0,180

Observation V : Lapin C 5

Lapin mâle. Poids : 2,850 kg.

Nourriture toujours identique, eau à discrétion.

Injection quotidienne sous-cutanée dans la partie postérieure du dos, de 2 mg./kg. de mercure.

Solution utilisée : solution aqueuse de cyanure de mercure contenant 2 mg. de mercure par cm³, soit 2,52 mg. de $(CN)_2$ Hg.

Urines prélevées avant l'injection quotidienne (10 heures).

Premier jour. — L'animal ne semble ressentir aucun malaise après l'injection. Aucun symptôme visible.

Deuxième jour. — L'injection ne produit aucune réaction.

(1) 50 cm³ de sang ont été gardés en vue d'y rechercher l'acide cyanhydrique.

Cette remarque est valable pour toutes les injections suivantes.

Manque d'appétit. Début de diarrhée.

Troisième jour. — L'animal est fatigué. Quelques tremblements dans la matinée. Diarrhée plus forte. Peu d'appétit, l'animal ne boit pas ou très peu.

Réaction de KM sur les matières fécales : à peine positive; même réaction sur l'urine : négative.

Quatrième jour. — Animal très fatigué, prostré. Peu de vitalité.

Tremblements, oppression.

Violente diarrhée, matières fécales très liquides avec mucosités sanguinolentes par place.

Réaction de KM sur les matières fécales : très fortement positive; même réaction sur l'urine : à peine positive.

Cinquième jour. — Lapin très fatigué. Arythmie respiratoire. Oppression. Tremblements fréquents. Position accroupie, recroquevillée même, dans la cage. Poil hérissé. Inappétence.

Très forte diarrhée. Réaction de KM : très fortement positive. Anurie.

Amaigrissement; poids : 2,420 kg.

Sixième jour. — Même état très fatigué.

Inappétence totale. Aucune envie de boire.

Diurèse très faible.

Diarrhée moins violente, principalement l'après-midi.

Réaction de KM sur les matières fécales : très fortement positive; sur l'urine : très positive.

Septième jour. — Etat général très mauvais. La mort apparaît très prochaine.

Forte diurèse. Pas de diarrhée, d'ailleurs les matières rejetées sont à peu près nulles, l'animal ne s'est pas alimenté depuis quatre jours.

Réaction de KM sur les matières fécales et sur l'urine : très fortement positive. Sang visible à l'examen ordinaire.

Huitième jour. — Lapin trouvé mort, le matin à 8 heures, avant l'injection quotidienne.

Anurie. Amaigrissement; poids : 2,070 kg.

Numérations globulaires effectuées sur le même sujet

	HÉMATIES	LEUCOCYTES
Avant l'injection	5.960.000	12.460
Troisième jour	5.600.000	12.380
Cinquième jour	5.180.000	11.820
Septième jour	4.620.000	11.270

Mort le huitième jour.

Elimination du mercure

	Quantité d'urine émise (en cm³)	MERCURE RETROUVÉ (en mg.)	MERCURE RETROUVÉ (en mg. par 100 cm³)
Moyenne des dix jours précédents	255	»	»
Deuxième jour	180	0,550	0,305
Troisième jour	90	0,360	0,400
Quatrième jour	75	0,290	0,386
Cinquième jour	0	»	»
Sixième jour	20	0,520	2,600
Septième jour	225	0,455	0,202
Huitième jour	0	Mort le matin avant l'injection	

Autopsie

Appareil digestif. — Estomac : légèrement congestif. Piqueté hémorragique, quelques diffusions sanguines sous-muqueuses de peu d'importance. Ces altérations affectent principalement la région pylorique.

Duodénum : intact, à peine congestif.

Iléon : très atteint; inflammation profonde, congestion intense. Faibles ulcérations superficielles. La zone iléo-cœcale est particulièrement affectée.

Cœcum : exsudat muco-sanguinolent; eschares noirâtres par place entrecoupées de petites plaies ouvertes.

Ecchymoses étendues, diffuses. Pas de perforation.

Colon : très enflammé. Zones congestives étendues. Nécrose par place, surtout vers le cœcum et principalement au sommet des plis.

S iliaque : moins atteint. Présente le même état congestif que le rectum.

Foie : aspect normal. Paraît néanmoins congestionné.

Rein. — Couleur gris jaunâtre. Aspect classique du « gros rein blanc », propre à la néphrite mercurielle.

Décortication très facile. Quelques irradiations vasculaires.

A la coupe : forte congestion médullaire, zone corticale claire.

Appareil respiratoire. — Congestion importante. Aspect déjà décrit. Plaques congestives sur la trachée inférieure, les bronches et les poumons.

Appareil génital. — Congestion très apparente.

A l'autopsie, il a été prélevé et fixé sur-le-champ des fragments d'intestin, de foie et de rein.

Localisation du mercure

MATIÈRES OU ORGANES ANALYSÉS	Poids des matières traitées (en gr.)	MERCURE RETROUVÉ (en mg.)	MERCURE RETROUVÉ (en mg. par 100 gr.)
Rein	11	0,880	8,000
Foie	110	2,420	2,200
Cerveau	12	0,140	1,166
Intestin (échant. moyen)	50	0,460	0,920
Epiderme + poils	20	0,110	0,550
Poumons	9	0,048	0,533
Cœur	12	0,055	0,458
Appareil génital	9	0,035	0,388
Vessie + urine	35	0,060	0,171
Poils	10	0,015	0,150
Muscles (échant. moyen)	50	0,045	0,090
Sang (1)	32	0,022	0,069
Estomac	27	0,016	0,059
LOCALISATION DANS LES DIVERSES PARTIES DE L'INTESTIN			
Intestin grêle (échant. moyen)	15	0,065	0,433
Cœcum	10	0,130	1,300
Gros intestin (échant. moyen)	10	0,085	0,850

(1) L'acide cyanhydrique a été recherché sur 30 cm^3 de sang.

Observation VI : Lapin C 6

Lapin mâle. Poids : 3,100 kg.

Nourriture toujours identique, eau à discrétion.

Injection quotidienne sous-cutanée (partie postérieure du dos) de 2 mg./kg. de mercure.

Solution utilisée : solution aqueuse de cyanure de mercure contenant 2 mg. de mercure par cm^3, soit 2,52 mg. de $(CN)_2$ Hg.

Urines prélevées tous les matins, à 10 heures, avant l'injection.

Premier jour. — Après l'injection l'animal paraît ne ressentir aucun malaise. Etat légèrement fatigué l'après-midi. Quelques tremblements.

Deuxième jour. — Innocuité apparente de l'injection.

Dans la matinée : tremblements, oppression. Rythme respiratoire accéléré : 85-89 inspirations à la minute.

Diminution très sensible de la diurèse.

Sédiments urinaires : quelques cylindres, rares, granuleux, pas d'hématies.

Début de diarrhée. Réaction de KM sur les matières fécales : positive.

Troisième jour. — Animal trouvé mort le matin, avant l'injection (mort très récente).

Pendant la nuit, diarrhée extrêmement violente. Matières fécales semi-liquides. Sang visible à l'examen ordinaire.

Réaction de KM sur les fèces : très positive.

Anurie. Vessie absolument vide d'urine.

Nous avions entrepris sur cet animal le dosage quotidien du mercure dans les matières fécales, et chaque matin également, nous opérions une numération globulaire. Nombre de globules avant l'injection : hématies, 5.823.000; leucocytes, 13.200.

La mort prématurée du sujet donne peu de valeur à nos

résultats. Indiquons cependant ceux concernant les dosages de mercure :

Deuxième jour. — 10 grammes de matières fécales sont prélevés à midi.

Présence de mercure : positive.

Dosage : 0,022 mg., soit 0,220 mg. par 100 grammes.

Troisième jour. — 20 grammes de matières fécales sont prélevés avec difficulté, l'incontinence sphinctérienne, très fréquente d'ailleurs, et la semi-fluidité des fèces, rendant l'opération malaisée.

Dosage : 0,075 mg., soit 0,375 mg. par 100 grammes.

Elimination du mercure

	Quantité d'urine émise (en cm³)	MERCURE RETROUVÉ (en mg.)	MERCURE RETROUVÉ (en mg. par 100 cm³)
Moyenne des dix jours précédents	280	»	»
Deuxième jour	125	0,480	0,385
Troisième jour	0	Mort le matin avant l'injection	

Autopsie

Appareil digestif. — Mêmes caractères que ceux décrits à l'observation C 5.

Estomac à peu près intact.

Congestion du colon et du rectum moins intense.

Cœcum fortement nécrosé (voir C 5).

Pas de perforation.

Foie : aspect normal, à peine congestionné.

Reins. — Congestion. Filets sanguins très nets sur la surface blanchâtre.

A la coupe : congestion médullaire.

Appareil respiratoire. — Plaques congestives par placé.

La mort étant très récente, il a été prélevé et fixé des fragments d'intestin en vue d'examens histologiques et histochimiques.

Localisation du mercure

MATIÈRES OU ORGANES ANALYSÉS	Poids des matières traitées (en gr.)	MERCURE RETROUVÉ (en mg.)	(en mg. par 100 gr.)
Rein	17	1,550	9,117
Foie	125	0,950	0,760
Intestin (échant. moyen)	50	0,360	0,720
Cerveau	10	0,070	0,700
Epiderme + poils	40	0,160	0,400
Cœur	15	0,045	0,300
Appareil génital	12	0,015	0,125
Estomac	30	0,035	0,116
Poils	10	0,008	0,080
Muscles	100	0,065	0,065
Sang	20	0,012	0,060

Les poumons et une partie du sang ont été utilisés en vue de la recherche de l'acide cyanhydrique.

LOCALISATION DANS LES DIVERSES PARTIES DE L'INTESTIN			
Intestin grêle (échant. moyen)	10	0,065	0,650
Cœcum	10	0,085	0,850
Gros intestin (échant. moyen)	12	0,080	0,666

Considérations sur les observations C 3 a C 6

a) *Sur l'intoxication elle-même*

Le caractère précoce des symptômes d'intoxication relevés dans le cas d'injection endoveineuse, disparaît ici totalement. Les mêmes signes pathologiques apparaissent, mais d'une façon plus discrète et surtout plus tardive.

La cause en est dans le mode d'administration du poison, l'injection sous-cutanée permettant une diffusion lente dans l'organisme et mettant à l'abri des accidents produits par le « choc » d'une injection endoveineuse. De cette façon, l'intoxication cyanhydrique est plus effacée, alors que les symptômes mercuriels prédominent. Néanmoins, répétons que les signes morbides spécifiquement dus à

l'ion CN — peuvent être facilement mis en évidence (obs. C 3), mais ils se montrent avec modération et après un temps de latence causé par la diffusion et la dissociation lentes du poison.

b) *Sur les variations du nombre des globules du sang*

Les résultats concordent entièrement avec ceux déjà signalés : diminution du nombre des hématies allant jusqu'à l'anémie très prononcée (obs. C 5) ; variations, assez incertaines d'ailleurs, du taux des leucocytes, mais montrant toujours une leucocytolyse certaine.

Si l'intoxication, même très marquée, peut être surmontée par le sujet en expérience, le taux globulaire se relève vite pour tendre vers la normale après une dizaine de jours (obs. C 3).

c) *Sur l'élimination du mercure*

α. *Par les matières fécales.* — Nous avons déjà noté (obs. C 2) l'apparition du mercure dans les fèces dès le deuxième jour et la persistance de son élimination par cette voie dans des proportions assez constantes. Nos nouvelles observations coïncident étroitement avec ces faits.

L'apparition de la diarrhée concorde toujours avec une réduction de la diurèse et une augmentation de la proportion du mercure éliminé. Ces phénomènes intestinaux voient donc précisé leur rôle d'élimination secondaire. L'observation C 3 semble la plus éloquente à ce sujet.

L'observation C 6, qui fournit des résultats de dosage en nombre restreint par suite de la mort rapide de l'animal, montre que l'élimination atteint dès le deuxième jour un taux assez important : 0,220 mg. de mercure par 100 gr. de matières. Cette quantité a rapidement augmenté le lendemain (0,375 mg.), en même temps que se manifestent

des phénomènes diarrhéiques intenses auxquels le lapin n'a pas survécu.

Ces troubles intestinaux se sont traduits également par l'apparition, dans les fèces, soit de sang, soit de filaments muqueux sanguinolents. Les autopsies nous ont montré toute l'importance de ces altérations intestinales. La réaction de Kastle-Meyer a permis de les déceler avec précocité et facilité.

β. Par l'urine. — Cette élimination a fait l'objet de notre attention constante.

L'action diurétique du cyanure de mercure, de moins en moins utilisé aujourd'hui par suite des nouvelles acquisitions chimiques en composés mercuriels organiques, se confirme nettement (obs. C 3). Parfois, on observe un temps de latence assez long (obs. C 4). Les doses injectées étant importantes, certains animaux ne peuvent les supporter et l'on observe un blocage progressif des reins conduisant à l'anurie, l'un des signes essentiellement caractéristiques de l'intoxication mercurielle.

La présence de sang dans les urines est rare, sauf dans les cas graves, et tardive (obs. C 5). Elle peut, cependant, devenir assez importante, dans des intoxications très accusées, pour être perceptible dans les urines à l'examen ordinaire (même observation). Par contre, on peut trouver facilement, d'une façon plus précoce et comme signe d'une néphrite encore assez bénigne, des cylindres urinaires variés : granuleux ou hyalins, ou épithéliaux dans les cas les plus aigus (obs. C 3 et C 4).

Rappelons que les recherches spécifiquement toxicologiques demandant un long travail, nous n'avons aucunement entrepris l'étude chimique de l'urine, pourtant si instructive à bien des titres.

A la suite de ces nouvelles observations expérimentales, nous avons également mentionné le taux de mercure éliminé par 100 cm^3 d'urine. Nous constatons, de même, la

difficulté d'attribuer à ces variations une signification quelconque. Ces changements de valeur paraissent varier d'une façon anarchique par rapport à la quantité d'urine émise. A peine pourrait-on y trouver parfois une augmentation en rapport avec un affaiblissement de la diurèse. En fait, il n'y a pas de rapport régulier entre le volume des urines et la quantité de mercure éliminée pendant le même laps de temps, une forte élimination de métal pouvant aussi bien s'accompagner de polyurie que d'oligurie.

Enfin, la quantité de mercure éliminée décroît assez régulièrement les jours qui suivent l'injection. Elle augmente à la suivante, pour diminuer également par la suite. De même que dans les matières fécales, cette élimination peut durer un certain temps, bien que devenant vite de peu d'importance. Cette rémanence mercurielle, dont Fabre [375] indique les causes de variation, a été signalée par de nombreux auteurs.

III. — LA LOCALISATION DU MERCURE APRÈS EMPOISONNEMENT PAR LE CYANURE DE MERCURE

Nous avons précisé la dualité de but du problème toxicologique : chimique et biologique. Par suite, on doit se garder de vouloir à tout prix trouver dans les résultats des recherches, des chiffres répondant à des lois ou proportions mathématiques, même très simples. Ce qui est biologique conserve jalousement, malgré beaucoup d'efforts faits pour l'en priver, un aspect capricieux et insaisissable, qui est celui de la vie.

Il est nécessaire, pour interpréter au mieux les chiffres fournis, de les intégrer à l'intoxication même dont ils sont le reflet, et de ne leur accorder une pleine valeur qu'en fonction des phénomènes biologiques qu'ils concrétisent. Ensuite, et ensuite seulement, il est permis de les confronter

et de discuter sur eux seuls, sans oublier cependant les faits expérimentaux dont ils sont issus.

La localisation du mercure appelait ici ces remarques.

Deux faits prédominent : l'importance du mercure retrouvé dans le rein et dans le foie.

	C 1	C 2	C 3	C 4	C 5	C 6
	—	—	—	—	—	—
Rein	7,20	5,89	2,29	8,16	8,00	9,11
Foie	1,54	1,10	0,40	1,56	2,20	0,76

Ces quantités sont exprimées en milligrammes par 100 grammes d'organe frais.

Ces deux localisations sont, toujours et dans l'ordre, les deux plus importantes rencontrées dans nos dosages.

Malgré l'administration de doses de mercure différentes, il faut noter que les quantités retrouvées dans les reins sont assez voisines. Seul, le chiffre de 2,29 s'écarte de la moyenne. L'animal ne reçut alors qu'une seule injection à laquelle il résista victorieusement pendant neuf jours. Il fut ensuite sacrifié. L'organisme, peu imprégné de poison, avait eu le temps d'en éliminer la plus grande partie; aussi le rein en était-il peu chargé.

La même remarque s'applique aux chiffres donnés pour le foie (obs. C 3).

L'observation C 6 donne, pour le foie, un chiffre faible également. Il peut s'expliquer par la rapidité de la mort de l'animal (deux jours). Le rein, organe d'élimination, s'est fortement chargé de toxique, puis s'est bloqué, entraînant aussitôt la mort. Le foie, organe d'accumulation, n'a pas eu le temps de s'imprégner de poison; sa teneur en mercure est faible.

On a souvent établi le rapport Rein/Foie, des quantités de mercure localisées dans ces deux organes. D'aucuns y ont relevé une certaine constance, d'autres la nient.

A priori de nombreux faits biologiques militent en faveur d'un rapport non quelconque. On connaît les liens étroits

unissant les deux organes, le retentissement de la fatigue, du mauvais fonctionnement ou d'une altération de l'un sur l'autre. Le terme même d'hépato-néphrite en est l'illustration; les quelques travaux cités ci-après en apportent la preuve : Laederich [407], Ribot [460], Martinet [424], de Lachaud [446], Castagnou [344]...

En fait, nos rapports paraissent assez constants :

C 1 = 4,67	C 2 = 5,35	C 3 = 5,72
C 4 = 5,23	C 5 = 3,63	C 6 = 11,98

Les écarts les plus importants : 3,63 et 11,98, sont, semble-t-il, explicables. En effet, C 5 nous montre une intoxication précoce, profonde, avec un état général très altéré. Après l'apparition de l'anurie, le lapin vit trois jours, les injections quotidiennes continuant. Le foie joue un rôle antitoxique d'accumulation. Il contient d'appréciables quantités de mercure, d'où la diminution du rapport.

L'observation C 6 présente le cas opposé. Dès l'anurie établie, le lapin meurt (vie de deux jours). Le foie accumule peu de toxique, comme il a été dit. D'où le chiffre de 11,98.

Nous pensons que certaines variations très importantes notées par quelques auteurs, Kayser [401], Taillandier [475], pourraient être attribuées à des faits analogues. Les observations biologiques doivent venir au secours des chiffres et servir ainsi à expliquer des écarts sensibles. De toute façon, pour un même corps produisant une intoxication similaire, le rapport Hg pour 100 gr. de rein/Hg pour 100 gr. de foie, présente dans l'ensemble des écarts de peu d'amplitude. Un chiffre anormal ne doit pas faire rejeter l'ensemble des résultats, mais doit être imputé soit à des causes individuelles inconnues (état plus ou moins pathologique de l'animal), soit à des variations biologiques expérimentales souvent facilement explicables.

Si l'on provoque l'intoxication au moyen de composés mercuriels variés, les résultats ne sont plus comparables

entre eux ou seulement d'une façon accidentelle. Avec des composés organiques du mercure très divers, le rapport Rein/Foie varie dans de plus larges limites. On pourrait peut-être supposer que le complexe organique séparé de l'ion Hg + + agirait pour son propre compte, provoquant des modifications rénales ou hépatiques insoupçonnées. De là, des répercussions dans le déroulement de l'intoxication et une influence possible sur la localisation.

Il semble bien, d'autre part, qu'il soit nécessaire de faire intervenir le mode d'administration du toxique. La charge mercurielle du foie est susceptible de subir des variations suivant que le poison a été injecté par la voie endoveineuse ou sous-cutanée, ou bien donné par la voie digestive. Dans ce dernier cas, la barrière hépatique joue son rôle anti-toxique précoce, lequel ne doit pas être sans influencer le maintien de l'intégrité de l'organe et son imprégnation par le toxique.

Si le rein et le foie sont toujours au premier et au second rang, les places suivantes sont occupées par les autres organes d'une façon irrégulière. On y note des variations, mais qui sont le plus souvent en rapport avec l'importance ou la durée de l'intoxication.

C'est ainsi que les poils contiennent d'autant plus de mercure que la survie a été plus longue, la localisation dans les phanères ayant le temps de s'effectuer. Même remarque pour les muscles.

Noter que l'épiderme recouvert de poils contient plus de mercure que les poils eux-mêmes. Le rôle d'absorption et d'élimination de la peau se trouve ainsi précisé, bien qu'il semble être assez discret chez le lapin, par suite du nombre réduit des glandes cutanées.

Au point de vue de l'intestin, résumons les localisations relevées dans ses différentes parties (obs. C 2, C 4, C 5, C 6) : intestin grêle, cœcum, gros intestin.

	Poids d'organe prélevé (en gr)	MERCURE RETROUVÉ (en mg.)	(en mg. par 100 gr.)
Obs. C 2 :			
Intestin grêle	10	0,025	0,250
Cœcum	10	0,018	0,180
Gros intestin	10	0,032	0,320
Obs. C 4 :			
Intestin grêle	10	0,022	0,220
Cœcum	7	0,017	0,228
Gros intestin	10	0,018	0,180
Obs. C 5 :			
Intestin grêle	15	0,065	0,433
Cœcum	10	0,130	1,300
Gros intestin	10	0,085	0,850
Obs. C 6 :			
Intestin grêle	10	0,065	0,650
Cœcum	10	0,085	0,850
Gros intestin	12	0,080	0,666

(Pour l'analyse de l'intestin grêle et du gros intestin, il a été prélevé avec soin un échantillon moyen.)

Cette localisation, rarement étudiée, permet de confirmer certaine hypothèse, à savoir le rôle d'élimination de l'appareil digestif moyen et postérieur. Il faut remarquer également, en rapport avec de profondes altérations relevées à l'autopsie et qui seront précisées au cours de l'étude histologique, l'importance des quantités de mercure retrouvées dans le cœcum. Dans les cas d'intoxications très graves, suivies de troubles intestinaux extrêmement violents (obs. C 5 et C 6), la localisation du métal peut atteindre un chiffre très élevé : 1,30-0,85 mg.

Si, à la suite de phénomènes diarrhéiques très accusés, le gros intestin contient plus de mercure que l'intestin grêle, cette différence de localisation semble peu nette dans des empoisonnements accompagnés de troubles digestifs moins importants. En tout cas, les chiffres que nous avons obtenus ne permettent aucune certitude à ce sujet.

Les indications de Lomholt sont également irrégulières :

Gros intestin	0,64	0,85	0,21	0,37
Intestin grêle	0,46	4,98	0,20	0,86

D'une façon générale, l'estomac, peu atteint par l'intoxication, montre une localisation à peine égale, souvent nettement plus faible que les parties plus postérieures de l'appareil digestif.

Les poumons contiennent toujours une proportion notable de mercure. Certains auteurs signalent cette localisation dans le cas d'injection de produits huileux, les corps gras étant entraînés vers les poumons où ils sont brûlés. Il ne semble pas que, dans le cas présent, le rôle attractif du poumon pour le support du mercure puisse être mis en cause. Certes, l'ion CN^- est éliminé en grande partie et très vite par la voie pulmonaire, mais on ne comprend pas très bien comment le mercure pourrait le suivre dans cette voie, la dissociation du sel *in vivo* étant extrêmement rapide. A moins que la libération précoce du métal à l'état ionisé lui assure, de la part du poumon, une fixation élective. On en est réduit à des hypothèses.

Le cerveau et le cœur ont été trouvés relativement riches en mercure chez tous les animaux. Jusqu'ici, une localisation cérébrale importante n'a pas été considérée comme fréquente. Nous pensons que l'insuffisance de certaines techniques de dosage doit être mise en cause, par suite du poids de matières extrêmement faible sur lequel on opère, et des quantités très minimes de métal qui y sont contenues.

Le sang, enfin, s'est montré pauvre en mercure, sauf dans les deux cas d'injection endoveineuse. Mais la mort étant très rapide dans ces conditions, il est bien évident que le chiffre indiqué est anormal. D'après les auteurs, la quantité de mercure retrouvée dans le sang est toujours assez faible. Elle peut varier néanmoins suivant les modalités de l'administration du poison, la survie, le moment de l'analyse...

Pour les différents organes, nous avons établi une moyenne des quantités de mercure dosées. La liste, dans l'ordre décroissant, est la suivante : rein, foie, cœur et cerveau, épiderme + poils, poumons, intestin (échantillon moyen), appareil génital, estomac, vessie + urine, poils, muscles, sang. Cette localisation est voisine, d'une façon générale, des quelques chiffres donnés par Ludwig [422], Bacotesco [323], Barthe [326], Lomholt [420], Sollmann et Schreiber [471]. Ne sont évidemment comparables que les résultats numériques obtenus après administration du toxique par les mêmes voies. Il apparaît, en effet, des variations suivant que le poison a été reçu par la voie parentérale ou *per os*. De par son mode d'introduction dans l'organisme, non seulement le toxique altère des régions différentes (estomac, intestin, après ingestion; utérus, après injection vaginale,...), mais encore, de ce fait, il peut léser d'une façon variable les organes spécialement chargés de l'accumuler, de le modifier ou de l'éliminer. Suivant les cas, la surcharge mercurielle présente des valeurs différentes.

Pour en terminer avec la localisation du mercure, nous avons établi un tableau comparatif des chiffres fournis par nos six observations.

Dans ce tableau, nous avons exprimé la quantité de mercure retrouvée par 100 gr. de chaque organe d'un animal par rapport à la quantité de métal trouvée par 100 gr. de rein du même sujet. Le chiffre donné est donc le quotient :

$$\frac{\text{Quant. Hg pour 100 gr. d'organe}}{\text{Quant. Hg pour 100 gr. de rein}}.$$

Les reins constituant en quelque sorte le régulateur d'une intoxication, la quantité de mercure dosée dans cet organe paraissant d'autre part relativement constante pour des intoxications du même type, il nous semble légitime de prendre cette localisation comme base de comparaison pour chaque animal, et d'exprimer les autres chiffres par rapport à elle.

ORGANES PAR ORDRE DE LOCALISATION MOYENNE DÉCROISSANTE	C 1	C 2	C 3	C 4	C 5	C 6
Foie	0,220	0,187	0,174	0,191	0,275	0,083
Cœur	0,119	0,077	0,058	0,058	0,057	0,033
Cerveau	0,083	0,093	0,052	0,032	0,145	0,077
Epiderme + poils	0,058	0,064	0,036	0,053	0,068	0,044
Poumons	»	0,061	0,024	0,085	0,066	»
Intestin (échant. moyen)	0,025	0,049	0,048	0,024	0,115	0,079
Appareil génital	0,083	0,023	0,038	0,026	0,048	0,013
Estomac	0,125	0,058	0,034	0,028	0,007	0,012
Vessie + urine	0,057	0,019	0,029	0,057	0,021	»
Poils	0,033	0,024	0,008	0,024	0,018	0,008
Muscles	0,015	0,010	0,005	0,036	0,011	0,007
Sang	0,896(1)	0,425(1)	0,016	0,008	0,008	0,006

Ces chiffres, malgré d'inévitables écarts, nous montrent une certaine constance. La quantité de mercure trouvée dans les reins peut donc servir de repère important, les autres localisations variant par rapport à elle dans des limites relativement étroites.

Dans les nombreux travaux antérieurs consultés, nous n'avons jamais noté que cette relation eût été mise en évidence. A notre avis, elle est importante, étant le signe d'une certaine stabilité dans le déroulement de l'intoxication étudiée. Aussi méritait-elle d'être signalée.

Il nous semble utile de préciser que ce tableau ne présente un intérêt qu'en accordant aux données numériques la valeur « sous réserve » exposée au début de ce chapitre.

IV. — LA RECHERCHE DE L'ACIDE CYANHYDRIQUE

Etudiant la toxicologie du cyanure de mercure, nous venons de nous étendre longuement sur la destinée du métal après l'injection du poison. Notre exposé va être

(1) Chiffres très élevés, l'analyse ayant été faite peu de temps après l'injection endoveineuse.

maintenant consacré à une étude identique au sujet de l'ion CN — provenant du même sel mercuriel.

C'est un fait bien connu que la recherche de l'acide cyanhydrique est souvent négative, même à la suite d'une intoxication expérimentale. Cette difficulté de détection a été le sujet de nombreuses discussions, alors que les causes de sa disparition plus ou moins partielle furent l'objet de l'énoncé de certaines hypothèses.

Par souci de brièveté, nous n'exposerons que les faits essentiels.

Indiquons les méthodes générales de recherche.

Autrefois les organes pulpés étaient distillés en présence d'acide chlorhydrique, Draggendorf [369]. Plus près de nous, la distillation s'effectue en milieu tartrique. L'acide cyanhydrique est ensuite caractérisé dans le distillat. Actuellement on préfère, à juste titre, utiliser la technique de Chelle [355]. On fait barboter dans le liquide présumé cyanuré un courant d'air régulier au moyen d'un appareillage spécial. Préalablement, on additionne la prise d'essai soit d'acide sulfurique, soit d'un mélange sulfo-chromique : libération de l'acide cyanhydrique libre ou dissimulé. Dans les deux cas, celui-ci est capté par barbotage du courant d'air l'entraînant dans un faible volume de soude diluée.

Légèrement modifié par Drouin [370], ce procédé a fourni d'excellents résultats à de nombreux auteurs : Chelle [355], Estève [373], Fosse [384]...; il est recommandé par de nombreux autres. Nous l'avons nous-même utilisé avec entière satisfaction. Nous ne croyons utile de préciser ici ni les détails de l'appareillage, ni ceux de la technique. Les travaux cités seront consultés à ce sujet.

Le problème est donc réduit, au terme de l'opération, à la caractérisation ou au dosage dans la liqueur potassique de l'ion CN — sous la forme de cyanure alcalin.

Les réactions proposées pour la détection de l'acide cyanhydrique ne sont pas très nombreuses.

Guignard [394] préconise un papier picro-sodé, de cou-

leur jaune, qui au contact de l'acide cyanhydrique devient rouge par formation d'isopurpurate alcalin.

Waller [486] utilise la même réaction. Après une distillation tartrique, une certaine quantité de filtrat est additionnée du même volume de réactif picro-sodé. Une couleur orangé apparaît. Ce procédé est à la fois non spécifique (SH_2, par exemple, donne la même coloration) et peu sensible. Moller et Stefansson [432] ont depuis peu régularisé cette réaction en vue d'un dosage colorimétrique.

Lavialle et Varenne [411] signalent une caractérisation de l'acide cyanhydrique par la réaction au sulfocyanate ferrique (coloration rouge sang). La sensibilité est bonne, mais la technique est par trop longue.

Nous lui préférons les deux méthodes suivantes que nous avons couramment utilisées : celle de Thiéry et celle « au bleu de Prusse ».

Thiéry [477], sur les données de Weehuisen [487], indique un moyen rapide de détection de l'ion CN^-. On ajoute au liquide cyanuré une goutte d'une solution diluée de sulfate de cuivre et une goutte de réactif phtalinique frais de Kastle-Meyer. En présence de cyanure il se développe une couleur rouge.

L'association HCN + SO_4Cu forme, en effet, un couple oxydant dont l'action sur la phtaléine réduite par l'hydrogène en milieu sodique, régénère la coloration rouge primitive.

La réaction serait la suivante :

$$4\,HCN + SO_4Cu + OH_2 = [(CN\,Cu)^2, (CN)^2\,Cu] + 3\,SO_4H_2 + O.$$

Cette réaction d'oxydation n'est pas spécifique, pas plus que celles établies sur le même principe par Schönbein (SO_4Cu, teinture de gaïac) ou Gastaldi (acétate de benzidine, acétate de cuivre). Par contre, elle est très sensible.

Nous avons fait à son sujet quelques essais concernant d'abord sa sensibilité, ensuite l'action plus ou moins perturbatrice de CO_2, enfin l'influence de l'alcalinité de

la solution cyanurée sur l'apparition de la coloration recherchée.

Pour étudier la sensibilité, nous avons utilisé des solutions aqueuses de CNK de plus en plus diluées (prise d'essai : 1 cm^3), additionnées de I goutte de SO_4Cu à 5 pour 100 et de I goutte de réactif de KASTLE-MEYER.

Le tableau suivant résume les résultats :

PRISE D'ESSAI :	
0,002 mg. de HCN...	Coloration rouge immédiate.
0,0005 mg. de HCN..	Coloration rose immédiate, renforcée avec le temps.
0,00025 mg. de HCN.	Coloration rose très pâle presque immédiate.
0,00010 mg. de HCN.	Coloration non instantanée. Le liquide reste à peine teinté de bleu (SO_4Cu) quelques secondes, dix à vingt environ, ensuite devient peu à peu rose.

Les essais à blanc, examinés aussitôt, sont négatifs. Ils prennent au contact de l'air une très légère teinte rose après quelques minutes. Il ne faut donc conclure à une réaction positive qu'en présence d'une coloration rose presque immédiate, limite de sensibilité : 0,0002 mg. environ.

Nous avons essayé d'établir jusqu'à quel point la présence de CO_2 pouvait être nuisible à la réaction. A cet effet, nous avons opéré en présence d'échantillons de soude plus ou moins carbonatés, avec des prises d'essai aqueuses saturées de CO_2 par barbotage, enfin avec des solutions de carbonate alcalin incomplètement traitées par ClH.

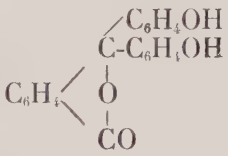
En résumé, l'action empêchante de CO_2 est certaine. Elle affaiblit ou détruit la coloration, mais seulement si le gaz carbonique est en très grande quantité. Les essais faits au moyen d'une soude très pure et de lessives alcalines carbonatées n'ont pas montré de grosses différences dans leurs

résultats. On est donc tout à fait à l'abri des erreurs dues à des réactifs impurs (soude) ou à un contact assez prolongé à l'air libre. Dans ce cas, c'est par oxydation que la réaction serait troublée, par l'apparition tardive d'un faux résultat positif.

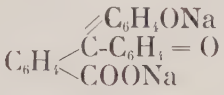
Enfin le titre d'alcalinité de la solution sodique captant le gaz cyanhydrique a fait l'objet de notre attention.

Une trop forte alcalinité empêche la réaction d'une façon *absolue*. Des essais ont été pratiqués avec des solutions de titre progressivement variable. Dès que la proportion de soude devient trop importante, la coloration diminue d'intensité, puis disparaît totalement. De tels résultats négatifs, dus à une erreur de notre part lors de nos essais de sensibilité, nous en ont fait rechercher la cause. Précisons que la soude utilisée doit être à un taux voisin de N, jamais supérieur.

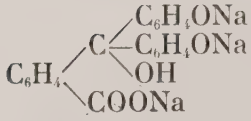
La phtaléine du phénol, incolore en milieu neutre ou acide, répond à la formule :



Rouge en milieu légèrement alcalin, elle se présente sous la forme chimique suivante :



Mais si l'alcalinité de la solution augmente dans de trop fortes proportions, cas de nos essais négatifs, la phtaléine retrouve une forme incolore. L'action d'une troisième molécule alcaline détruirait alors la fonction quinone apparue pour transformer la molécule en un sel trisodique incolore.



Cette modification est presque instantanée en milieu très fortement basique.

En résumé, la technique de Thiéry, négative, permet d'affirmer l'absence de cyanure; positive, elle ne nous assure pas de sa présence. Une réaction hautement spécifique est alors nécessaire : celle « au bleu de Prusse ».

Chelle [357, 358] en a indiqué une technique parfaite et qui nous a donné d'excellents résultats.

La sensibilité est grande : 0,010 mg. d'acide cyanhydrique dans la prise d'essai. On peut même atteindre 0,005 mg. en adsorbant le ferrocyanure ferrique formé par un très léger précipité de sulfate de baryum.

Au moyen de ces deux réactions, nous avons essayé l'appareil de Chelle sur des quantités connues de cyanure. Avec 0,025 mg. d'acide cyanhydrique (emploi de CNK), nous avons obtenu une réaction au bleu de Prusse nettement positive. Une prise d'essai de 0,010 mg. nous a fourni une réaction de Thiéry positive, et une réaction au bleu de Prusse à peine perceptible.

A l'aide de ces techniques, nous avons recherché l'ion CN^- dans les matières ou viscères de nos lapins intoxiqués au cyanure de mercure. Nous avons délaissé totalement le dosage de l'acide cyanhydrique (voir à ce sujet Chelle [355]), pour ne nous occuper que de sa caractérisation.

Nos essais ont porté (1) :

---

(1) Technique utilisée (consulter le travail de Chelle) :

Pour les poumons, sang, matières fécales : défécation à l'acide picrique à chaud, filtration. Le filtrat est traité par SO_4H_2 + CrO_4K_2 (HCN total libéré). Barbotage de quatre heures.

Pour les urines, on peut opérer soit après le même traitement, soit directement après addition d'acide sulfurique et d'une solution de chromate de potassium à 5 pour 100.

Sur le sang (obs. C 3, C 4, C 5, C 6),
Sur les poumons (obs. C 1, C 6),
Sur les urines (obs. C 4, C 5, C 6),
Sur les matières fécales (obs. C 5).

Résultats

Poumons :

C 1... Résultat négatif.
C 6... Résultat négatif.

Sang :

C 3... Recherche sur 30 cm³ : négative.
C 4... — 50 cm³ : négative.
C 5... — 30 cm³ : à peine positive.
C 6... — 35 cm³ : nettement positive.

Urines :

C 4... 2e jour. Recherche sur 100 cm³ : (?).
3e jour. — 50 cm³ : négative.
4e jour. Non recherché, quantité d'urine trop faible.
5e jour. Recherche sur 100 cm³ : nettemt positive.
6e jour. — 100 cm³ : positive.
8e jour. — 100 cm³ : négative.
10e jour. — 100 cm³ : positive.

C 5... 2e jour. Recherche sur 80 cm³ : positive.
3e jour. — 30 cm³ : négative.
4e jour. Non recherché, quantité trop faible d'urine.
5e jour. — —
6e jour. — —
7e jour. Recherche sur 100 cm³ : (?).

C 6... 2e jour. Recherche sur 50 cm³ : très nettement positive.

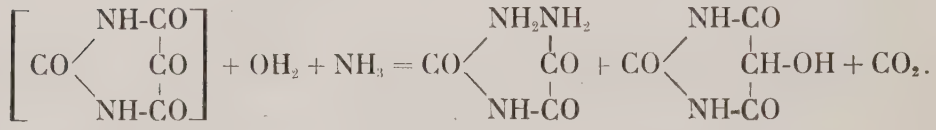
Matières fécales :

C 5... 4e jour. Recherche sur 15 gr. : négative.
5e jour — 12 gr. : négative.

Devant le caractère négatif de certains résultats, nous avons essayé, sur les mêmes liqueurs d'essai, la réaction microchimique préconisée par Denigès [365], modifiée en détail par Martini et Berisso [425].

L'alloxane, en présence de NH_3, ne donne des cristaux d'oxaluramide que si l'acide cyanhydrique sert de catalyseur à la réaction. Cette catalyse a un rôle hautement spécifique. Le réactif se prépare sur-le-champ par oxydation nitrique d'acide urique.

La réaction est la suivante :



Alloxane + NH_3 = oxaluramide + acide dialurique + CO_2.

Les cristaux d'oxaluramide se présentent d'une façon très caractéristique sous forme de « groupements stellaires ramifiés ».

Nous avons obtenu des cristaux très nets avec 0,001 mg. de HCN dans la prise d'essai. L'auteur indique la sensibilité extrême de 0,0001 mg.

La technique est simple : le produit cyanuré est placé dans un petit tube vertical et acidifié. Sur l'ouverture du tube est renversée une lame de verre portant en son centre une gouttelette de réactif. Après un moment de contact, les cristaux sont formés.

Dans le cas présent, cette méthode de recherche s'applique difficilement. En effet, la liqueur d'essai cyanurée est assez fortement sodique. Sa neutralisation, en vue d'être acidifiée, produit une élévation de température du liquide. La vapeur d'eau dégagée se dépose sur la lame, dilue le réactif, empêche la réaction ou la trouble. Le même inconvénient se retrouve, avec plus d'importance, si l'on s'adresse directement à l'urine. L'alcalinité très accusée des urines d'herbivores fait apparaître une mousse abondante, en

même temps que le liquide s'échauffe. Dans quelques recherches nous avons obtenu des résultats positifs; mais ils furent inconstants, et en tout cas n'apportèrent pas de solution aux analyses négatives effectuées à l'aide des réactions ordinaires décrites.

V. — ÉTUDES HISTOLOGIQUES

Les reins, le foie, l'intestin moyen de certains lapins intoxiqués ont été traités histologiquement et examinés afin d'y déceler les lésions essentielles.

Nous avons effectué nous-même ces recherches au Laboratoire de Zoologie et Physiologie animale de la Faculté des Sciences (Professeur Feytaud).

Nous apportons nos très respectueux remerciements à Monsieur le Professeur Lacoste pour les conseils qu'il nous a si aimablement fournis et pour le bienveillant appui de sa haute autorité qu'il a bien voulu donner à nos résultats et interprétations.

Désirant surtout établir une méthode de détection histochimique du mercure, il nous a semblé bon cependant de grouper dans ce chapitre les altérations anatomo-pathologiques que nous avons pu relever. Le but secondaire de ces recherches implique une étude moins étendue, et aussi moins précise, que celle résultant d'un unique travail dirigé vers le seul but histologique.

La fixation a été pratiquée, soit avec le mélange de Von Tellyesniczky :

Dichromate de potassium....	3 gr.
Acide acétique	5 cm³
Eau distillée	q. s. 100 cm³,

soit avec le mélange suivant :

Alcool à 90°	100 parties
Formol à 40 pour 100	10 parties
Acide acétique	3 parties,

La technique histologique ordinaire a été suivie, aussi est-il inutile de la préciser.

Les colorations suivantes ont été effectuées :

Coloration nucléaire, soit par l'hématéine (Glychémalun) et différenciation à l'eau faiblement ammoniacale; soit par l'hématoxyline au fer;

Coloration cytoplasmique, soit par l'éosine, ou l'aurantia, ou encore l'éosine-orangé G (parties égales), le tout en solutions « lentes », très diluées;

Soit par le picro-ponceau;

Soit enfin par le procédé trichrome de Masson : coloration nucléaire par l'hématoxyline au fer et différenciation par l'alcool picriqué; ponceau de xylidine et différenciation par l'acide phospho-molybdique; bleu d'aniline et différenciation par l'eau acétifiée. Montage au baume salicylé (1).

Altérations rénales

On distingue dans les reins des altérations constantes de néphrite. Celles-ci présentent une importance variable suivant la sévérité de l'intoxication. D'importantes lésions existent, dans tous les cas, au niveau des segments contournés ou segments à brosse, ainsi que dans les segments à bâtonnets (branches ascendantes de Henle et segments intermédiaires). Les tubes collecteurs ne sont atteints que dans les cas graves, de même que les glomérules.

Au niveau des segments contournés se situent les lésions habituelles des néphrites épithéliales aiguës avec intense cytolyse protoplasmique. Notons les caractères fondamentaux de ces altérations : rupture de la bordure en brosse et sa disparition, décapitation cellulaire ou même desquamation des tubes, seule persistance de la basale. Par place, restent des lambeaux de bordure en brosse accrochés à des vestiges cytoplasmiques, eux-mêmes attachés en désor-

(1) Pour les détails de la technique, consulter Langeron [409].

dre à la basale. La lumière des tubes, virtuelle en temps normal, devient alors importante, les cellules étant par place entièrement abrasées. Cette lumière est le plus souvent obstruée de débris divers, hyalins ou granuleux, plus ou moins agglomérés en cylindres. Ces lésions, qui ont frappé à mort certains tubes, ne sont que parcellaires quoique étendues, et peuvent, de-ci, de-là, respecter à peu près certains segments. Au niveau de ces derniers, les altérations sont beaucoup plus discrètes, bien que toutefois apparentes.

Les noyaux cellulaires des tubes non entièrement détruits se déforment, se ratatinent en s'allongeant, et prennent parfois l'aspect caractéristique que Fiessinger décrit d'une façon très imagée « d'une flamme de bougie inclinée sous le vent ».

Dans les branches ascendantes de Henle et les segments intermédiaires, les lésions sont du même type, souvent un peu moins intenses. Les zones les plus violemment attaquées par le toxique restent les tubes contournés.

Les tubes collecteurs, eux, sont nettement moins atteints, et peuvent même rester à peu près intacts dans les cas d'intoxication peu poussée. S'ils sont attaqués, les lésions qu'ils montrent sont toujours du même ordre : altérations dégénératives des cellules avec destruction partielle ou même devenant totale par place.

Les glomérules de Malpighi sont en général peu altérés. On peut cependant y déceler une congestion importante, en même temps que la présence d'exsudats. On note, en effet, dans l'espace endocapsulaire, l'apparition soit d'infiltrations sanguines (rares), soit d'exsudats albumineux. La plupart du temps, l'épithélium glomérulaire est intact. Cependant, après des intoxications très graves, il peut montrer une légère desquamation. Elle n'atteint jamais une très grande importance.

Le tissu conjonctif interstitiel ne semble pas lésé.

Altérations hépatiques

Le foie n'a montré, quelle que soit l'importance de l'intoxication, que des lésions très peu marquées, lésions qui peuvent même être considérées comme pratiquement nulles.

Aucune atteinte cellulaire n'est visible : les cellules hépatiques ou de KUPFER sont intactes. Les seuls désordres, d'ailleurs insignifiants, à signaler sont, d'une part, la disposition un peu irrégulière par place de certaines travées hépatiques, d'autre part, l'aspect un peu flou de quelques cellules hépatiques. L'ensemble du lobule et les espaces de KIERNAN sont intacts.

Dans la plupart des cas d'intoxication similaire, les auteurs signalent de même l'intégrité à peu près complète du foie. Il faut remarquer que cet état hépatique non altéré est la conséquence même du mode d'administration du poison. La voie parentérale (injection sous-cutanée ou même endoveineuse) n'entraîne pas le toxique en totalité et avec promptitude vers le foie, comme le ferait une administration *per os* du poison. Par contre, le rein atteint en masse et précocement, subit des altérations violentes et rapides.

Altérations intestinales

Elles n'ont pas fait l'objet d'une étude systématique sur l'ensemble de l'intestin. A ce point de vue, elles mériteraient que de nouvelles recherches, fragmentaires jusqu'à présent, leur soient consacrées. Nous n'avons étudié que les portions du colon que l'examen macroscopique a montrées violemment atteintes. L'aspect microscopique révèle d'une façon encore plus évidente la sévérité des lésions.

La desquamation est totale. L'épithélium intestinal a disparu totalement, ainsi que toute la zone glandulaire. La

sous-muqueuse est ainsi mise à nu sur sa presque totalité. Nombreux amas hémorragiques. Congestion intense.

Au total : signes d'une très violente entérite toxique.

L'importance même des lésions rend difficile une étude de détail. Cette dernière devrait être entreprise sur des sujets moins atteints, montrant ainsi des altérations moins graves, et plus lisibles à l'examen microscopique de leurs organes.

En résumé, ainsi que nous l'avait déjà fait prévoir l'ensemble de nos observations, les altérations rénales sont violentes et brutales. Les désordres provoqués dans les reins sont d'une exceptionnelle gravité pour les lapins les plus profondément intoxiqués, et toujours importants, même pour les animaux les moins atteints.

Par contre, les lésions hépatiques sont extrêmement discrètes ou même insignifiantes. Des méthodes d'investigation beaucoup plus sensibles devraient être utilisées pour les déceler avec exactitude.

Enfin, l'intestin subit une violente atteinte toxique de ses parties moyennes, en particulier du colon. A ce niveau, les désordres sont considérables et, de même que pour les reins, semblent irréparables.

Après injections sous-cutanées ou endoveineuses, les signes de néphrite et d'entérite sont donc fortement prédominants.

VI. — REMARQUES GÉNÉRALES SUR LA TOXICOLOGIE DU CYANURE DE MERCURE

A. — Remarques au sujet de l'ion mercure

Nous avons montré que la présence de mercure était constante dans tous les organes analysés, même après une intoxication peu prolongée. Les méthodes de caractérisation et de dosage que nous avons exposées, permettent d'atteindre

dre les quantités les plus minimes. Ainsi, chez tous nos animaux d'expérience, le mercure a-t-il pu être retrouvé et dosé dans les poils, les muscles ou le sang, malgré l'extrême pauvreté en métal de ces matières ou tissus.

Nos résultats se rapportant à la localisation du mercure s'apparentent d'assez près aux observations classiques concernant l'intoxication hydrargyrique causée par des sels mercuriels variés.

L'élimination décrite s'intègre également aux lois générales de l'intoxication mercurielle, que nous exposerons plus loin.

Quant aux modifications sanguines que nous avons étudiées, il est bien difficile de leur attribuer une cause mercurielle ou cyanhydrique, ces deux intoxications étant également hémolytiques. De toute façon une hypoglobulie est constante, beaucoup plus accusée pour les hématies que pour les leucocytes.

Des considérations générales sur l'intoxication mercurielle seront exposées à la fin de ce travail.

B. — Remarques au sujet de l'ion cyanhydrique

Si la recherche, l'élimination, la localisation du mercure ne nécessitent que des discussions peu développées, une étude et une interprétation relativement aisées, il n'en va pas de même avec l'acide cyanhydrique, pour lequel de nombreuses recherches sont restées vaines, même après des intoxications bien reconnues (Ioanid et Bors [397]). Remontons aux symptômes mêmes de l'empoisonnement pour essayer d'obtenir une explication générale.

Nous avons noté ces symptômes extrêmement brutaux et précoces après injection endoveineuse, plus tardifs après administration sous-cutanée. Dans les deux cas, nous avons fait remarquer leur similitude absolue avec les symptômes spécifiquement cyanhydriques décrits par certains auteurs.

Des relations d'empoisonnement par le cyanure de mer-

cure signalent, en effet, que les malades ressentent avec rapidité une saveur très accusée d'acide cyanhydrique. C'est donc qu'il y a très tôt une dissociation de ce sel dans l'organisme, encore plus rapide dans la voie endoveineuse que digestive. Les observations que nous apportons en sont la preuve irréfutable.

D'ailleurs, expérimentalement, cette dissociation a été bien étudiée par Josset [399], Fabre et Josset [376]. Citons quelques chiffres de ces auteurs. Les essais sont effectués avec une solution aqueuse de cyanure de mercure à 1 pour 1.000, titre très voisin de celui de la solution utilisée par nous. Dans des expériences successives, et en une heure de contact, 69,3 pour 100 de HCN sont libérés en présence de matières albuminoïdes (peptones), 70,5 au contact de sang, 45,4 par mélange avec du sérum sanguin. Dans le même temps (une heure) la proportion de HCN libéré est de 80,6 pour le suc gastrique, 15,1 pour l'urine, 60,5 pour la viande, etc.

Après une heure de présence dans l'organisme, après les multiples réactions biologiques et physico-chimiques qui s'y produisent, quelle quantité non dissociée de cyanure de mercure pouvons-nous penser qu'il existe encore ? Bien peu sans doute. Aussi doit-on considérer la libération de l'acide cyanhydrique comme totale et pratiquement immédiate.

L'organisme, en présence de ce corps toxique, va réagir comme à l'ordinaire, soit en l'éliminant, soit en le transformant de façon à le rendre inoffensif. Ces modifications chimiques, auxquelles on attribue souvent la cause de recherches négatives, sont nombreuses. Douris [368] en indique quatre principales :

Par fixation sur les aldéhydes, l'acide cyanhydrique donne des nitriles-alcools;

Par hydratation, il y a formation de formiate d'ammonium, en passant par le stade intermédiaire de formiamide :

$$HCN + OH_2 = H\text{-}CO\text{-}NH_2 + OH_2 = H\text{-}COO\text{-}NH_4.$$

Fabre et Josset *(loc. cit.)* signalent que cette dernière transformation peut affecter jusqu'à 25 pour 100 du total d'acide cyanhydrique libéré de $(CN)_2$ Hg.

Par polymérisation, ou transformation en nitrile aminomalonique :

$$3\ HCN = CN\text{-}CH\ (NH_2)\text{-}CN.$$

Notons ce fait important : ces trois formes sont totalement irréversibles par les réactions chimiques mises en œuvre au cours de la recherche analytique.

La quatrième modification chimique importante subie par l'acide cyanhydrique est sa transformation en acide sulfocyanhydrique. *In vitro,* Chelle et ses élèves (Estève [373]) ont montré l'action de SH_2 sur le cyanure de mercure, action transformant intégralement l'ion CN^- libéré en SCN^-. Pendant la vie cette réaction n'a pas été signalée. Seules, les parties postérieures de l'intestin pourraient être le siège de ces modifications chimiques, à condition que l'acide cyanhydrique y fût présent. Mais tous ces faits ne sont qu'hypothèses de notre part et n'ont nullement été vérifiés.

Par contre, la transformation *post mortem* de l'acide cyanhydrique en acide sulfocyanhydrique a été très bien mise en évidence expérimentalement par Chelle [352, 353, 354, 356], Le Quinio [414]. Ce fait est reconnu par tous comme très important au cours des phénomènes de la putréfaction : Ogier et Kohn-Abrest [442], Villard [484], Zunz [489], Fabre [374], Drouin [370]...

La technique intégrale de Chelle met totalement à l'abri des erreurs encourues par suite de cette transformation sulfocyanhydrique.

Ces causes de perte, bien que d'une importance certaine, sont loin d'être les seules, comme il va être dit dans l'étude de l'élimination.

Celle-ci peut emprunter trois voies principales : pulmocutanée, digestive, urinaire.

Il ne semble pas impossible d'admettre une élimination cutanée très faible. Mais par suite de la volatilité du toxique, de l'accélération du rythme respiratoire après l'injection, de la riche vascularisation et de la grande surface pulmonaire en contact avec l'air extérieur, l'élimination par la voie respiratoire devient prépondérante.

Ce mode d'élimination qui est souvent signalé comme important (James [398]), et qui constitue à notre avis l'une des principales causes des résultats analytiques négatifs, ne semble pas avoir été bien vérifié par l'expérience.

Nous avions pensé effectuer une pareille recherche, mais le temps nous manqua pour la réaliser. Il semble *a priori* qu'il serait fort possible d'isoler un animal traité au cyanure de mercure dans une enceinte hermétique. Dans celle-ci circulerait un courant d'air purifié, analysé à la sortie et contenant les déchets respiratoires du sujet. Les résultats présenteraient un gros intérêt.

D'ailleurs, les lésions relevées à l'autopsie sur les voies respiratoires, pulmonaires ou bronchiques semblent bien vérifier ce mode d'élimination. Ces altérations anatomo-pathologiques sont en rapport avec la gravité de l'intoxication décrite et l'importance des symptômes d'empoisonnement cyanhydrique. L'élimination doit cependant être très rapide, nos recherches d'acide cyanhydrique sur les poumons étant restées négatives.

La voie digestive n'a jamais été signalée comme moyen d'élimination de l'acide cyanhydrique. De nombreux faits portent à penser qu'elle ne peut guère être utilisée dans ce but. La grande diffusibilité de ce corps lui assurant une élimination rapide en est, à notre avis, la cause principale. Il est très probable que les phénomènes chimiques digestifs et intestinaux ne permettraient pas une élimination en nature de l'ion CN^- par suite des transformations qu'ils lui feraient subir avant son rejet. Tout au plus pourrait-on penser trouver quelques traces de sulfocyanures dont le caractère normal dans l'organisme rendrait la présence

difficilement imputable à l'acide cyanhydrique. Deux essais pratiqués sur les matières fécales sont restés négatifs : absence de HCN libre ou dissimulé en SCNH.

Reste enfin la voie urinaire. Certains auteurs refusent de lui accorder un rôle d'élimination : Chassevant [350]... D'autres, plus près de nous, indiquent des recherches positives dans l'urine de l'intoxiqué par les cyanures : James *(loc. cit.)*. D'après cet auteur, l'élimination serait très rapide par les reins après injection endoveineuse de CNNa (moins de trente minutes), et aurait lieu également par les poumons avec promptitude.

Personnellement, nous avons retrouvé le cyanure dans l'urine, mais d'une façon inconstante, parfois incertaine. Quoi qu'il en soit, sa présence reste un fait incontestable. Nous ne pouvons tirer aucune conclusion générale de nos résultats, par trop partiels. L'intoxication cyanhydrique ne présente, en effet, qu'un intérêt secondaire de notre travail.

S'il peut sembler que le passage dans l'urine de HCN coïncide avec une altération rénale très accusée (obs. C 5 et C 6), sa recherche est très positive dans l'urine du lapin C 4 particulièrement résistant et ne présentant aucun trouble très apparent de néphrite. Des expériences plus nombreuses seraient nécessaires.

L'irrégularité des résultats se retrouve aussi dans les analyses du sang : recherches négatives pour C 3 et C 4, à peine ou nettement positives pour C 5 et C 6. Dans ce cas également, il semble qu'on puisse établir un rapport entre le « blocage » des reins et la présence d'acide cyanhydrique dans le sang. Dans les deux cas où l'anurie a précédé la mort, le résultat est positif. Si l'animal est peu atteint et supporte fort bien l'intoxication (les deux lapins C 3 et C 4 ont été sacrifiés), les recherches dans le sang demeurent négatives.

Pour donner à cette discussion le caractère pratique que doit revêtir tout travail toxicologique, indiquons, à notre avis, dans quels organes ou matières doit s'effectuer la

recherche de l'acide cyanhydrique pour qu'un résultat positif soit atteint. D'après tout ce qui précède, on comprend aisément que les conclusions manquent souvent de sûreté.

Si le sujet est mort, on n'a évidemment pas le choix; mais les conditions mêmes de sa mort doivent faire présumer des résultats.

La survie a-t-elle été longue ? Il est à peu près sûr qu'on ne trouvera d'acide cyanhydrique ni dans le sang, ni dans les poumons, ni dans la vessie et l'urine qui y est contenue. Seules, les urines émises après l'administration du poison (urines que d'ailleurs on ne possède qu'accidentellement) pourraient donner un résultat positif.

La survie a-t-elle été de courte durée ? L'acide cyanhydrique peut être retrouvé dans le sang, parfois dans l'urine, exceptionnellement dans les poumons.

Si la mort est foudroyante, le problème se simplifie à un double titre : les quantités de toxique sont importantes et l'organisme en conserve la plus grande partie. Le choix des organes ou matières à analyser est guidé par le mode de pénétration du poison. La recherche ne présente que peu de difficultés.

Enfin, si le sujet est encore vivant, l'analyse des urines doit être positive. Si l'on est témoin de la mort, le sang sera analysé avec des chances de succès.

Il serait intéressant de faire une série d'expériences sur l'animal après injection de $(CN)_2$ Hg à des doses non foudroyantes. Les sujets seraient sacrifiés après un temps de survie variable. La recherche immédiate de l'acide cyanhydrique fixerait sur sa rapidité d'élimination, de transformation ou de disparition. Nous regrettons de n'avoir pas pu faire ces essais.

Dans tous les cas d'analyse, et tous les auteurs sont entièrement d'accord sur ce point, la recherche doit être aussi prompte que possible et doit s'inspirer des considérations qui précèdent. Malheureusement, dans les cas d'expertise,

non seulement l'analyse est souvent pratiquée longtemps après la mort, mais encore on connaît très mal, ou pas du tout, les symptômes qui ont précédé le décès. Aussi la détection de l'acide cyanhydrique devient-elle aléatoire, souvent négative.

Si le cyanure de mercure est la cause de l'empoisonnement, la recherche du métal, aisée et sûre, donnera avec certitude un résultat positif. On voit alors toute l'importance d'une bonne méthode de caractérisation et de dosage du mercure, sans le secours de laquelle la chimie toxicologique risquerait ne pas pouvoir déceler l'empoisonnement.

CHAPITRE II

OBSERVATION A PROPOS D'UN EMPOISONNEMENT MERCURIEL

Au cours de nos recherches, le hasard nous mit en présence d'un cas d'empoisonnement criminel par un sel de mercure. Ainsi, l'occasion nous était offerte d'appliquer intégralement notre technique dans les conditions pratiques mêmes de l'expertise toxicologique. En aucun moment ne s'élevèrent de difficultés.

Avec quelque certitude, on peut indiquer que la victime fut intoxiquée par une solution aqueuse de cyanure de mercure. On retrouva, en effet, une solution mercurielle que l'on peut accuser, à plusieurs titres, d'être l'instrument du crime.

Cette solution, analysée, a montré la composition suivante :

Cyanure de mercure	9,30	grammes
Chromate de potassium	1,0	—
Borate de sodium	17,0	—

(quantités contenues dans un litre de solution.)

Les commémoratifs ou renseignements divers permettent certaines suppositions vraisemblables. Néanmoins, peu de faits sont rigoureusemnt établis.

Cette solution aurait été administrée, selon toute vraisemblance, par voie digestive en deux ou trois fois, et dans l'espace de trois ou quatre jours, au terme desquels survint

la mort. On ne possède aucune indication sur les symptômes ayant précédé cette mort.

D'après les commémoratifs, la victime aurait absorbé, au maximum, 140 cm^3 de cette solution, ce qui correspond à 1,302 gr. de cyanure de mercure, ou encore à 1,033 gr. de métal, soit environ 1 gramme.

Signalons enfin que le corps fut exhumé en vue de l'expertise, quinze jours environ après la mort. Les analyses ne furent pratiquées que trois mois après l'inhumation.

La recherche de l'acide cyanhydrique est restée négative.

Par contre, le mercure a été retrouvé dans tous les organes ou matières soumis à l'analyse.

Celle-ci a porté sur :

50	grammes	de rein,
125	—	de foie,
50	—	de sang,
100	—	de cerveau,
100	—	de peau,
65	—	de cœur + muscles,
100	—	d'estomac + intestins,
8	—	de cheveux.

a) La macération préalable dans l'acide azotique a pu être écourtée par suite de la putréfaction très avancée des organes. Pour le foïe, en particulier, douze heures de contact azotique fournirent une liquéfaction importante des fragments d'organe.

b) La destruction des matières organiques n'appelle aucune remarque importante.

c) La caractérisation a été effectuée à l'aide de la réaction de Merget, dans le liquide de dissolution régale des sulfures de mercure et de cadmium. Quand cela fut possible, il en a été prélevé un volume correspondant à 25 grammes d'organe. Par suite de la quantité très faible

de cheveux à analyser, la totalité de la prise d'essai a servi à la caractérisation (soit 8 grammes).

L'opération s'est effectuée selon la technique décrite dans la première partie de ce travail (voir p. 33).

Ainsi, non seulement la caractérisation du mercure était assurée, mais encore les organes pouvaient être grossièrement classés d'après les quantités de toxique qu'ils contenaient.

La réaction fut positive pour toutes les prises d'essai.

Résultats dans l'ordre décroissant : rein, foie, peau, sang, cerveau (ces trois dernières localisations étant très voisines), cœur + muscles, intestins + estomac : traces nettes, mais peu importantes; cheveux : traces indosables, approximation au moyen de la tache produite sur le papier de Merget : 0,0015-0,002 mg. (?).

Après avoir caractérisé le mercure dans le rein, la tache d'argent réduit obtenue nous a servi de test toxicologique. Son importance ne fut que peu diminuée par sa fixation au moyen d'un bain de thiosulfate de sodium.

Au moyen de la même lame de cuivre amalgamé, il a pu être aussitôt effectué un anneau de biiodure de mercure très apparent (voir technique p. 148).

La quantité de mercure contenue dans 25 grammes de rein était de 0,180 mg.

d) Les dosages, effectués d'après notre technique, ont donné les résultats suivants, ces quantités étant exprimées en milligramme par kilogramme d'organe :

Rein	7,2
Foie	3,4
Cerveau	0,30-0,31
Peau	0,26-0,27
Sang	0,22-0,23
Cœur + muscles	0,09-0,10
Estomac + intestins : difficilement dosable, quantité <	0,07
Cheveux	traces nettes indosables.

L'état de putréfaction avancée des organes n'a permis aucune étude histologique ou histochimique.

Les commémoratifs, réduits et incertains, n'autorisent que peu de rapprochements avec nos résultats expérimentaux sur l'animal. Seul, l'ordre de localisation décroissante dans les organes traités ici, peut être comparé avec la liste que nous avons établie à l'issue de nos observations précédentes. On y remarque une ressemblance frappante en ce qui concerne toutes les matières ou tous les organes analysés. Seul, le sang nous montre, dans le cas présent, une localisation mercurielle plus importante que celle que nous avons signalée.

Quant à l'acide cyanhydrique, le caractère négatif des recherches effectuées s'accorde fort bien avec les observations faites plus avant. La survie ayant eu une durée de quelques jours, l'élimination pulmonaire très précoce, et, à la suite, le rejet urinaire du poison, n'en ont laissé aucune trace appréciable dans l'organisme.

CHAPITRE III

LA TOXICOLOGIE DU MERCUROCHROME

I. — GÉNÉRALITÉS

L'usage de plus en plus étendu qui est fait du Mercurochrome (1) en thérapeutique nous a incité à étudier sa toxicologie après injection chez le lapin.

Ce composé mercuriel est le sel disodique de la dibromo-oxymercuri-fluorescéine. Il se présente sous l'aspect de belles paillettes irisées, très solubles dans l'eau. Ses solutions, fluorescentes à des dilutions appropriées, sont stables à l'air et à la lumière. Comme dans tous les composés organiques mercuriels, le métal est sous une forme non ionisée, c'est-à-dire qu'il est indécelable directement au moyen de ses réactions spécifiques. Cette constatation fait déjà présumer qu'il doit être peu toxique.

Le Mercurochrome est un excellent antiseptique. De nombreux essais faits *in vitro* l'ont amplement démontré. Il est actuellement l'un des plus utilisés, soit comme antiseptique général ou désinfectant, soit, par voie endoveineuse, dans diverses septicémies.

Sa toxicité, son élimination, sa localisation n'ont pas été précisées avec soin du point de vue chimique et toxicolo-

(1) Pour nos recherches, nous avons utilisé indifféremment, soit le Mercurochrome 220, soit le Planochrome (Maison Rhône Poulenc). Ces deux produits répondent à la même formule chimique, de même d'ailleurs que les composés connus sous les noms de : Chromhydrargyre et Flavurol. Pour simplifier, nous n'emploierons que le nom de Mercurochrome au cours de notre exposé.

gique. L'étude expérimentale sur le lapin qui va être exposée a essayé de combler ces lacunes.

Nous avons spécialement étudié la toxicité de ce composé et son élimination sur un animal longuement traité et observé (quarante-cinq jours). Sur deux lapins, après des injections variées, nous avons pu vérifier le peu de nocivité du produit et étudier son élimination et sa localisation.

Le Mercurochrome a été exclusivement administré par voie endoveineuse (veine marginale de l'oreille). Par ce moyen les phénomènes d'intoxication apparaissent avec le maximum de promptitude et d'intensité; de même, les quantités de toxique absorbées sont rigoureusement déterminées.

Les préparations injectées sont des solutions aqueuses dont le titre est exprimé en milligramme de mercure par cm^3. Le poids moléculaire du Mercurochrome étant de 749,6, le mercure y est contenu dans la proportion de 26,68 pour 100 du poids total.

II. — INTOXICATIONS EXPÉRIMENTALES

Observation VII : Lapin M 1

Lapin mâle. Poids : 2,920 kg.

Nourriture toujours identique, eau à discrétion.

Injections endoveineuses de quantités variables, signalées au cours de l'observation.

Urines prélevées tous les matins à la même heure.

Premier jour. — Injection de 1 mg./kg. de *mercure* (1).

Aucun trouble après l'injection.

Deuxième jour. — Pas d'injection.

Urines très fluorescentes, de teinte rouge très évidente. Les matières fécales ne contiennent que des traces de colorant

(1) Il est bien entendu que les chiffres indiqués représentent des milligrammes de mercure par kilogramme de poids du lapin, et non de Mercurochrome.

(mise en évidence par une technique originale exposée plus loin).

Troisième jour. — Injection de 1 mg./kg. de mercure.

Urines de la nuit non fluorescentes à l'examen ordinaire mais contenant encore des matières fluorescentes faciles à déceler. Aucun trouble à signaler.

Quatrième jour. — Pas d'injection.

Urines très fluorescentes et colorées. Présence de composés fluorescents dans les matières fécales.

Cinquième jour. — Injection de 1 mg./kg. de mercure.

Urines de la nuit encore fluorescentes. Présence de matières fluorescentes dans les fèces.

A la suite de ces injections l'animal ne présente aucun trouble. Poids : 2,925 kg.

Dorénavant, il ne sera plus noté que les jours d'injection. Les urines sont, en effet, tous les jours colorées et fluorescentes avec renforcement très apparent le lendemain de l'injection. Aucun changement dans la diurèse; aucun trouble intestinal.

Septième jour. — Injection de 1 mg./kg. de mercure.

Huitième jour. — Pas d'injection.

La diurèse ayant diminué, les injections sont suspendues. Animal en excellent état.

Neuvième jour. — La diurèse devient plus importante. Elle augmente fortement le lendemain (dixième jour), pour reprendre un taux normal.

Les urines sont encore fluorescentes. Les matières fécales contiennent de même des composés fluorescents décelés par notre méthode chimique.

Le *onzième jour,* on ne trouve plus rien, ni dans les urines, ni dans les fèces.

L'animal est surveillé ainsi jusqu'au quatorzième jour.

Quatorzième jour. — Animal en parfait état. Poids : 2,940 kg.

Taux de diurèse normal. Aucun trouble digestif. L'élimination du mercure par les urines est encore sensible.

Devant le peu de toxicité du Mercurochrome, l'animal va être traité de nouveau avec des doses croissantes jusqu'à l'apparition des signes d'empoisonnement.

Par souci de brièveté, seuls vont être indiqués les jours d'injection, les doses utilisées, ou encore les phénomènes importants à signaler. Il est bien entendu que l'animal ne montre aucun signe de malaïse après les injections.

Quinzième jour. — Injection de 1 mg./kg. de mercure.

Dix-septième jour. — Injection de 1,5 mg./kg. de mercure.

Dix-neuvième jour. — Injection de 2,5 mg./kg. de mercure. La diurèse décroît nettement. Aucun autre fait à signaler.

Vingt-deuxième jour. — Injection de 3 mg./kg. de mercure.

Vingt-troisième jour. — Anurie. L'animal ne semble nullement fatigué. Son appétit reste à peu près normal, son état général inaltéré. Poids : 2,950 kg.

Vingt-quatrième jour. — Injection de 3 mg./kg. de mercure. La diurèse reprend un taux important.

Vingt-sixième jour. — Injection de 6 mg./kg. de mercure. Diurèse réduite, la moitié environ de la quantité d'urine émise avant le traitement.

Rien d'autre à signaler.

Trentième jour. — Injection de 10 mg./kg. de mercure.

Trente et unième jour. — Anurie. L'animal est en bon état quoique son appétit ait légèrement diminué.

A partir de ce moment, il ne sera plus pratiqué d'injection.

Poids : 2,910 kg.

Le sujet est très fortement imprégné de colorant. L'œil en particulier est rouge verdâtre, fluorescent.

L'épiderme est très coloré. Les urines émises le lendemain sont rouges. Leur fluorescence est telle que 1 cm^3 dilué à 500 cm^3 d'eau transmet à cette dernière une fluorescence bien nette. La fluorescence s'efface vers le trente-sixième jour. Les matières fécales également sont riches en composés fluorescents. Vers le trente-cinquième jour cette élimination n'est plus décelable. Aucun trouble intestinal.

On observe l'animal chaque jour.

Diurèse faible : aux alentours de 90-100 cm³. Forte élimination du mercure. Au quarante-cinquième jour, on trouve encore du mercure dans l'urine. La diurèse a repris à peu près son taux primitif. Le poids augmente : 3,050 kg.

L'animal survit normalement.

Elimination du mercure

	Quantité d'urine émise (en cm³)	Mercure retrouvé (en mg.)	Injections pratiquées
	—	—	—
Premier jour	260	»	1 mg./kg.
Deuxième jour	240	0,290	
Troisième jour	230	0,180	1 mg./kg.
Quatrième jour	290	0,420	
Cinquième jour	240	0,280	1 mg./kg.
Sixième jour	220	0,480	
Septième jour	180	0,310	1 mg./kg.
Huitième jour	150	0,560	
Neuvième jour	220	0,480	
Dixième jour	410	0,340	
Onzième jour	260	0,260	
Douzième jour	325	0,110	
Treizième jour	280	»	
Quatorzième jour	320	0,120	
Quinzième jour	270	0,085	1 mg./kg.
Seizième jour	100	0,530	
Dix-septième jour	90	0,520	1,5 mg./kg.
Dix-huitième jour	125	0,780	
Dix-neuvième jour	150	0,660	2,5 mg./kg.
Vingtième jour	150	1,220	
Vingt et unième jour	175	0,960	
Vingt-deuxième jour	100	0,880	3 mg./kg.
Vingt-troisième jour	0	»	
Vingt-quatrième jour	170	1,950	3 mg./kg.
Vingt-cinquième jour	250	2,260	
Vingt-sixième jour	120	0,970	6 mg./kg.
Vingt-septième jour	180	2,580	
Vingt-huitième jour	140	2,080	
Vingt-neuvième jour	150	1,490	
Trentième jour	175	0,990	10 mg./kg.
Trente et unième jour	0	»	
Trente-deuxième jour	220	3,840	
Trente-troisième jour	180	2,080	

	Quantité d'urine émise (en cm³)	Mercure retrouvé (en mg.)	Injections pratiquées
	—	—	—
Trente-quatrième jour	90	1,660	
Trente-cinquième jour	50	1,180	
Trente-sixième jour	95	0,870	
Trente-septième jour	105	0,410	
Trente-huitième jour	70	0,330	
Trente-neuvième jour	100	0,280	
Quarantième jour	160	0,190	
Quarante-cinquième jour ..	240	0,055	

En résumé, le Mercurochrome montre une toxicité très faible. Après avoir administré primitivement quatre injections contenant chacune 1 mg./kg. de mercure, on injecte à l'animal en quinze jours 100 mg. du même produit, soit environ 27 mg./kg. de mercure. Aucun signe toxique n'est apparu, sinon celui d'une atteinte rénale peu importante se traduisant par une anurie de un jour deux fois répétée, et une diminution générale de la diurèse.

On ne peut signaler aucune propriété diurétique, même au début du traitement.

Une heure environ après l'administration d'une forte dose, les téguments du lapin se colorent de rouge, l'injection endoveineuse permettant une diffusion rapide du composé. Un signe particulièrement apparent est la rubescence de l'œil. Les urines se teintent également de rouge avec fluorescence verte dès la première émission, soit quatre à cinq heures après l'injection. Quant aux matières fécales, elles ne contiennent des corps fluorescents qu'à l'examen du matin du jour suivant l'injection. L'élimination par cette voie paraît cesser un peu plus tôt que par les urines.

L'élimination du mercure est importante. Elle présente une diminution à peu près progressive les jours qui suivent l'injection. Cependant, parfois, on peut remarquer une élimination mercurielle importante le jour suivant. Signalons une rémanence déjà indiquée par ailleurs : le mercure

est encore décelable dans l'urine quinze jours après la dernière injection. Il y a lieu de noter cependant que l'élimination paraît plus lente que dans le cas d'intoxication par un sel mercuriel minéral. Autrement dit, il existe encore des quantités appréciables de mercure dans l'urine de longs jours après la cessation du traitement. Mais ce fait doit être expliqué par les quantités importantes de mercure injectées. Le peu de toxicité de ce composé mercuriel permet une imprégnation profonde de l'organisme sans l'apparition de troubles toxiques. L'élimination s'effectue peu à peu après la cessation des injections.

Observation VIII : Lapin M 2

Lapin mâle. Poids : 2,550 kg.

Injections endoveineuses (veine marginale de l'oreille) d'une solution aqueuse de Mercurochrome à 4 gr. pour 100. Cette solution contient donc sensiblement 1 gr. pour 100 de mercure, soit 10 mg. par cm^3.

Prélèvement quotidien des urines. Régime alimentaire toujours identique; eau à discrétion.

Premier jour. — Injection de 10 mg./kg. de mercure.

Aucun trouble ne se manifeste après l'injection, sinon un choc très léger et passager, dû à l'injection elle-même.

Rubescence très apparente de l'œil une heure environ après l'injection. L'émission de l'urine de l'après-midi, à 14 h. 45, est déjà nettement fluorescente. L'injection a eu lieu à 10 heures.

Deuxième jour. — Pas d'injection.

L'animal est en excellente santé. Dans la matinée, les matières fécales fraîchement émises sont très légèrement fluorescentes. Ce caractère positif va s'accentuant vers le soir. Urines très rouges. Leur fluorescence est encore appréciable à l'examen ordinaire après dilution à 1 pour 750.

Troisième jour. — Injection de 10 mg./kg. de mercure,

Aucun trouble bien net après l'injection. L'animal ne paraît pas incommodé. Nourriture, boisson : normales.

Urines très fortement colorées et fluorescentes. De même pour les matières fécales.

Les injections étant pratiquées chaque deux jours, ces deux caractères seront, tous les jours, fortement positifs. A peine peut-on remarquer un renforcement le jour suivant l'injection.

Désormais, nous ne mentionnerons plus la coloration rouge des urines et des matières fécales.

Quatrième jour. — Pas d'injection.

Animal en parfait état. Appétit un peu diminué. Aucune fatigue bien apparente n'est visible.

Pas de diarrhée. Diurèse réduite. Poids : 2,480 kg.

Cinquième jour. — Injection de 10 mg./kg. de mercure.

Mêmes faits à signaler. Fatigue plus accentuée mais néanmoins peu importante. Appétit plus faible.

Pas de diarrhée. Diurèse faible.

Sixième jour. — Pas d'injection.

L'animal supporte très bien le traitement. Signes légers de fatigue.

Septième jour. — Injection de 10 mg./kg. de mercure.

Appétit réduit. Fatigue plus accentuée. Pas de diarrhée, mais les matières fécales sont un peu moins consistantes qu'auparavant. Toujours très forte élimination de composés fluorescents par les urines et les matières fécales.

Huitième jour. — Pas d'injection.

Mêmes faits à signaler que les jours précédents.

Lassitude assez marquée.

Neuvième jour. — L'animal est sacrifié avant l'injection.

Aucun signe de diarrhée bien évident. Toujours très forte rubescence de l'animal. Coloration très accentuée de son urine et de ses matières fécales.

Elimination du mercure

	Quantité d'urine émise (en cm³)	Mercure retrouvé (en mg.)	Injections pratiquées
	—	—	—
Moyenne des dix jours précédents	325	»	
Premier jour	315	»	10 mg./kg.
Deuxième jour	280	2,800	
Troisième jour	240	2,640	10 mg./kg.
Quatrième jour	180	4,350	
Cinquième jour	110	3,120	10 mg./kg.
Sixième jour	260	4,870	
Septième jour	90	4,480	10 mg./kg.
Huitième jour	140	6,640	
Neuvième jour	95	5,470	Animal sacrifié

Autopsie

Appareil digestif. — Rien d'anormal dans ses diverses parties. Légère coloration rougeâtre du colon et du rectum.

Les autres parties de l'appareil digestif ne paraissent présenter aucune rubescence particulière.

Foie normal.

Appareil excréteur. — Reins nettement colorés de rouge. A la coupe, cette rubescence n'apparaît d'une façon bien apparente que dans la zone corticale.

Uretères et vessie : teintés de rouge assez fortement.

L'urine contenue dans la vessie est de même nettement colorée, et présente également une fluorescence verdâtre très accusée.

Appareil génital. — Même imprégnation de colorant, principalement au niveau des testicules, mais d'une façon beaucoup plus discrète que pour l'appareil excréteur.

Appareil respiratoire. — Rien d'anormal. L'imprégnation par le colorant est difficile à préciser.

A l'autopsie, il a été prélevé et immédiatement fixé des fragments de rein et de foie.

Localisation du mercure

ORGANES OU MATIÈRES ANALYSÉS	Poids des matières traitées (en gr.)	MERCURE RETROUVÉ (en mg.)	(en mg. par 100 gr.)
Rein	20	3,35	16,75
Foie	95	5,05	5,31
Urine + vessie	38	1,57	4,13
Cerveau	9	0,27	3,00
Appareil génital	8	0,22	2,75
App. digestif (échant. moyen)	50	1,05	2,10
Sang	65	1,15	1,76
Poumons	12	0,15	1,25
Epiderme + poils	50	0,17	0,34
Muscles (échant. moyen)	100	0,22	0,22
Poils	10	0,018	0,18

OBSERVATION IX : LAPIN M 3

Lapin mâle. Poids : 3,210 kg.

Cet animal est le même que celui ayant fait l'objet de l'observation VII. Un mois après cette dernière observation, l'animal est en excellent état. La recherche du mercure dans les urines et dans les matières fécales n'a donné aucun résultat positif. La diurèse a repris un taux à peu près normal et uniforme.

Injections endoveineuses de quantités variables (indiquées au cours de l'observation) d'une solution aqueuse de Mercurochrome à 4 pour 100. Cette solution contient environ 1 pour 100 de mercure, soit 10 mg. de métal par cm^3.

Remarques identiques à celles des observations précédentes concernant la nourriture, la boisson, le prélèvement des urines.

Premier jour. — Injection de 5 mg./kg. de mercure.

Aucune des injections pratiquées n'a donné lieu à des réactions immédiates dignes d'être mentionnées. A peine les premières ont-elles été suivies d'un choc peu important se traduisant par une légère fatigue passagère.

L'élimination du Mercurochrome par les urines et les matières fécales appelle les remarques déjà faites au cours

des observations précédentes : rapidité et importance de l'élimination urinaire de corps fluorescents, retard en ce qui concerne leur apparition dans les fèces. Même rubescence de l'animal après quelques injections.

Seuls seront mentionnés les jours et l'importance des injections, ainsi que les phénomènes dignes d'intérêt.

Troisième jour. — Injection de 7,5 mg./kg. de mercure.

Cinquième jour. — Injection de 7,5 mg./kg. de mercure.

Malgré quelques variations, la diurèse est importante. Aucune fatigue. Aucun phénomène diarrhéique.

Poids stationnaire : 3,200 kg.

Septième jour. — Injection de 10 mg./kg. de mercure.

Neuvième jour. — Injection de 10 mg./kg. de mercure.

Onzième jour. — Injection de 10 mg./kg. de mercure.

Diurèse réduite. L'animal présente une fatigue générale légère. Appétit nettement diminué. Aucun trouble intestinal. Poids : 3,180 kg.

Treizième jour. — Injection de 10 mg./kg. de mercure.

Quinzième jour. — Injection de 10 mg./kg. de mercure.

Etat stationnaire. La diurèse a repris un taux normal, la baisse signalée au onzième jour n'ayant été que passagère. Appétit plus faible. Poids : 3,090 kg.

Seizième jour. — Injection de 10 mg./kg. de mercure.

Dix-septième jour. — Injection de 10 mg./kg. de mercure.

Animal fatigué. Aucun autre trouble à signaler.

Dix-huitième jour. — Injection de 10 mg./kg. de mercure.

La fatigue du sujet devient plus importante. Pas de diarrhée, mais les matières fécales ont une consistance beaucoup moins ferme. L'appétit devient plus faible.

Diminution de poids : 2,960 kg.

Dix-neuvième jour. — Injection de 10 mg./kg. de mercure.

Inappétence presque totale. Fatigue générale. Pas de diar-

rhée bien nette, mais troubles intestinaux évidents se traduisant par un aspect beaucoup moins consistant des matières rejetées.

Vingtième jour. — Pas d'injection.

Fatigue accrue. Très peu d'appétit. Diurèse réduite. Accentuation des troubles intestinaux.

Vingt et unième jour. — Pas d'injection.

Diurèse très faible. Pas de diarrhée nettement déclarée. Pas d'augmentation des phénomènes intestinaux signalés.

Poids : 2,840 kg.

L'animal est sacrifié.

Elimination du mercure

	Quantité d'urine émise (en cm³)	Mercure retrouvé (en mg.)	Injections pratiquées
	—	—	—
Moyenne des dix jours précédents	210	»	
Premier jour	220	»	5 mg./kg.
Deuxième jour	140	2,15	
Troisième jour	120	1,80	7,5 mg./kg.
Quatrième jour	150	2,45	
Cinquième jour	260	3,15	7,5 mg./kg.
Sixième jour	170	4,15	
Septième jour	170	3,35	10 mg./kg.
Huitième jour	320	5,30	
Neuvième jour	260	4,90	10 mg./kg.
Dixième jour	130	5,35	
Onzième jour	80	5,70	10 mg./kg.
Douzième jour	275	8,30	
Treizième jour	300	6,90	10 mg./kg.
Quatorzième jour	205	6,20	
Quinzième jour	220	7,75	10 mg./kg.
Seizième jour	345	7,65	10 mg./kg.
Dix-septième jour	140	8,30	10 mg./kg.
Dix-huitième jour	160	9,75	10 mg./kg.
Dix-neuvième jour	220	8,20	10 mg./kg.
Vingtième jour	120	7,65	
Vingt et unième jour	50	5,35	Animal sacrifié

Autopsie

Appareil digestif. — Pas de lésions sur l'ensemble de l'appareil digestif. Forte imprégnation de colorant de l'intestin grêle et de l'intestin postérieur (colon) principalement.

Foie : normal.

Appareil excréteur. — Reins : légèrement hypertrophiés. Coloration rouge bien nette à l'examen ordinaire. A la coupe, la zone corticale montre une coloration très apparente, beaucoup plus accusée que la partie médullaire.

Uretères, vessie : très colorés.

Dépôt très abondant de sels calcaires dans la vessie : phosphates, oxalates et principalement carbonates. Imprégnation très importante de ces dépôts par la fluorescéine. Ainsi, il en est prélevé gros comme une lentille. Cette prise d'essai est dissoute avec effervescence dans 1 cm^3 d'acide acétique. La solution, versée dans un ballon de 500 cm^3 d'eau, communique à cette dernière une fluorescence très apparente.

La destruction nitro-sulfurique de la vessie et de l'urine qui y était contenue a donné un abondant précipité insoluble (SO_4Ca).

Appareil génital, appareil respiratoire. — Rien de particulier.

L'ensemble de l'organisme est très fortement coloré de rouge : épiderme, muscles, etc. Le composé injecté a profondément pénétré dans les diverses parties du corps.

Il a été prélevé, et immédiatement fixé, des fragments de rein et de foie, en vue d'une étude histologique et histochimique.

Localisation du mercure

ORGANES OU MATIÈRES ANALYSÉS	Poids des matières traitées (en gr.)	MERCURE RETROUVÉ (en mg.)	(en mg. par 100 gr.)
Rein	11	4,05	36,81
Appareil génital	7	1,30	18,57
Foie	95	15,05	15,84
App. digestif (échant. moyen)	50	6,85	13,70

ORGANES OU MATIÈRES ANALYSÉS	Poids des matières traitées (en gr.)	MERCURE RETROUVÉ (en mg.)	(en mg. par 100 gr.)
Cerveau	10	1,30	13,00
Vessie + urine	25	2,75	11,00
Poumons	13	0,96	7,38
Sang	55	1,55	2,81
Epiderme + poils	45	0,65	1,44
Poils	10	0,065	0,65
Muscles (échant. moyen)	105	0,55	0,52

III. — RECHERCHE, DANS LES MATIÈRES ORGANIQUES, DES COMPOSÉS FLUORESCENTS APRÈS INJECTION DE MERCUROCHROME

Après injection de quantités importantes de Mercurochrome, il est aisé de reconnaître directement son élimination urinaire ou même fécale. A des doses moindres, l'aspect rougeâtre et la fluorescence verte de l'urine peuvent être masqués par sa coloration propre et sont, dès lors, difficiles à percevoir. La détection devient encore plus imprécise si l'on s'adresse aux matières fécales.

En vue d'étudier l'élimination du Mercurochrome, sa rapidité, sa durée, il est nécessaire de posséder une méthode de recherche à la fois sûre, simple et rapide (Cambar [342]). A ce sujet, nulle part nous n'avons trouvé l'indication d'une technique.

Au premier abord, il semble qu'un examen en lumière ultra-violette (lumière polychromatique filtrée par un écran de Wood) (1) doive avec facilité apporter une solution au problème. En fait, cette méthode ne peut avoir aucune valeur. Les liquides organiques (urines, sang, bile...) possèdent, en effet, une importante fluorescence propre.

Certes, elle est différente de celle provoquée par la pré-

(1) M. le Professeur Wangermez a bien voulu nous permettre d'effectuer, dans son laboratoire, de nombreux examens en lumière ultra-violette. Nous lui en exprimons nos respectueux et sincères remerciements.

sence de fluorescéine. Mais la coexistence et la superposition des deux fluorescences dans le même liquide, ne permettent pas de tirer des conclusions sûres d'un semblable examen.

Pour obvier à cet inconvénient, nous avons pensé capter la quasi-totalité du corps fluorescent par un solvant approprié, dont l'examen ultérieur en lumière ultra-violette de Wood serait positif. Si cette méthode a pu être utilisée avec succès dans des analyses d'eau, c'est-à-dire en milieu minéral ou extrêmement pauvre en corps organiques, dans le cas de l'urine ou de matières fécales, elle est de peu d'intérêt. Ou bien le solvant ne capte que peu de fluorescéine malgré des conditions variables d'acidité ou d'alcalinité du milieu, ou bien il se charge aussi de composés fluorescents normaux. La difficulté reste entière.

Nous nous sommes alors adressé à une méthode chromatographique, utilisant la fixation du corps recherché à certaine hauteur d'une masse adsorbante. Nous avons opéré soit *per descensum*, par passage sur une colonne de corps adsorbant du liquide à examiner, soit *per ascensum*, par contact dans une profondeur déterminée de liquide, de bandelettes sèches de papier buvard.

Dans certains cas, ces procédés ont permis de déceler la présence de faibles proportions de substances colorées. Ici, les résultats furent médiocres. Quel que soit l'adsorbant utilisé, trop de variations, même très minimes, sont capables d'influencer la fixation du composé coloré. Sa localisation devient peu nette, parfois variable, souvent superposée à celle des matières colorées contenues normalement dans le liquide. Quant aux bandes de papier buvard, leur examen en lumière ordinaire ne donne aucune indication intéressante. Il en est de même en lumière de Wood, les essais à blanc fournissant des aspects très voisins par suite de la fluorescence propre des matières organiques.

Après cette série d'insuccès, nous avons enfin mis au point une technique sensible en même temps que simple. Son principe est le suivant : on capte dans un faible volume

d'une solution sodique, la totalité des composés fluorescents contenus dans la prise d'essai. On verse ensuite au-dessus de la liqueur alcaline obtenue, et sans la mélanger à elle, une faible quantité d'ammoniaque. Cette dernière, exaltant la fluorescence, fait apparaître au niveau de la zone de séparation des deux liquides de densité très différente, un anneau fluorescent vert. La rapidité d'apparition et l'importance de ce dernier varient suivant la quantité du corps recherché. On s'est évidemment assuré du caractère négatif de la réaction au cours de nombreux essais à blanc.

Mode opératoire

1° *Cas de l'urine.* — Placer 10 cm³ d'urine dans une petite capsule. Evaporer totalement au bain-marie bouillant. L'évaporation peut être pratiquée à feu nu, à condition de ne jamais atteindre une calcination, même légère.

Verser sur le résidu 4 cm³ de lessive de soude diluée à 10 pour 100 en volume et remettre le dépôt total en suspension au moyen d'un agitateur. Laisser en contact cinq minutes.

Filtrer sur un léger tampon de coton et recueillir le filtrat dans un tube de verre de 2,5 à 3 centimètres de diamètre. Après filtration, verser de nouveau 1 cm³ de soude, afin d'éviter toute perte.

Verser au-dessus de la liqueur alcaline 1 cm³ d'ammoniaque pure. Opérer avec précaution, en faisant couler cette prise d'essai sur les parois internes du tube. Ne pas agiter, ne pas mélanger les deux liquides. Attendre quelques minutes.

Examiner alors en lumière latérale, sur fond noir. La lumière solaire est très favorable. On peut opérer en lumière artificielle enrichie en rayons bleus (emploi d'écrans colorés ou de lampes dites « lumière du jour »), ou pendant la combustion d'un ruban de magnésium.

2° *Cas des matières fécales.* — Mettre une petite quantité

de matières fécales (volume de une à deux noisettes) dans un tube de verre et verser 4 cm³ de soude à 10 pour 100. Triturer le tout avec soin au moyen d'un agitateur. Laisser en contact cinq minutes.

Filtrer et continuer la série d'opérations exposées dans le cas précédent.

Quelles que soient les matières organiques à examiner, opérer de la même façon.

Sensibilité obtenue

Elle est extrême malgré la grande simplicité du procédé. Elle varie, d'autre part, suivant la nature des matières organiques traitées.

Dans le cas de l'urine, après quinze minutes de contact, un très léger anneau vert fluorescent est visible avec 0,002 mg. de Mercurochrome dans la prise d'essai. Cette quantité étant contenue dans 10 cm³ d'urine, la proportion de composé fluorescent est d'environ 1 pour 5.000.000. La méthode est encore positive en présence d'environ 0,001 mg. de fluorescéine dans 10 cm³ d'urine.

Pour les matières fécales, la sensibilité est plus réduite par suite d'une plus grande richesse du milieu en composés organiques, ce qui se manifeste par une pigmentation beaucoup plus accusée de la macération sodique. Elle est néanmoins d'environ 0,010 mg. de Mercurochrome dans la prise d'essai.

De telles quantités répondent d'une façon très satisfaisante aux besoins de l'analyse que nous nous proposons d'effectuer ici. Cette méthode a permis de nous fixer sur la rapidité et la durée de l'élimination du composé fluorescent étudié. Elle peut rendre les mêmes services dans de nombreux autres cas d'analyse.

IV. — ÉTUDE HISTOLOGIQUE

Nous avons examiné les reins et le foie des deux lapins sacrifiés après traitement d'importance variable au Mercurochrome.

La fixation a été pratiquée, soit au mélange dichromaté-acétique de Von Tellyesniczky, soit au mélange plus spécialement utilisé en vue d'une étude ultérieure histochimique : alcool, formol, acide acétique.

A l'autopsie, nous avons déjà indiqué la forte imprégnation rouge de la corticale du rein. Après fixation, cette coloration causée par le Mercurochrome, reste très évidente. Elle est encore nettement visible sur coupe de 10 μ environ (se reporter à ce sujet au chapitre des recherches histochimiques, p. 295).

Les colorations effectuées sont identiques à celles pratiquées sur les organes d'animaux intoxiqués au cyanure de mercure.

Altérations rénales

Malgré les symptômes relativement bénins de l'intoxication, les lésions de néphrite sont graves et étendues. Les très fortes doses injectées ont donc grandement lésé l'appareil excréteur de nos lapins. Chez le lapin M 2, ces lésions sont moins sévères et surtout plus localisées que celles relevées chez le lapin M 3.

Cette observation s'explique avec facilité, étant en rapport avec l'importance et la durée variables des injections de produit mercuriel.

Les altérations prédominent :

a) Dans les glomérules de Malpighi (principalement dans le cas le plus grave) ;

b) Au niveau des segments à brosse (segments contournés) ;

c) Au niveau des segments à bâtonnets (branche ascendante de Henle et segment intermédiaire).

Nous ne pouvons que répéter les signes de lésions déjà décrits plus haut : cytolyse protoplasmique des segments contournés avec perte de la bordure en brosse, dégénérescence cellulaire, desquamation totale même des cellules, comme marques progressives d'altération.

On note moins de tubes nettement abrasés; mais, en revanche, les désordres semblent moins localisés qu'après intoxication par le cyanure de mercure, et ont respecté moins d'îlots dans la corticale. La durée de l'intoxication en est sans doute la cause. La lumière des tubes est encombrée de débris cellulaires divers, agglomérés parfois en cylindres granuleux, très fortement colorés de rouge. De telles formations colorées sont très fréquentes et très apparentes dans les tubes aval (anses de Henle, tubes de Bellini). L'appareil nucléaire subit également la même fatigue, et présente un aspect voisin de celui déjà décrit, ou identique.

Les glomérules de Malpighi ne sont pas atteints chez le lapin M 2, bien qu'ils montrent une congestion et la présence, très rare, de légers exsudats endocapsulaires. Le lapin M 3, par contre, présente, à ce même niveau, des altérations plus accusées : congestion intense, desquamation par place de l'épithélium endothéliforme péricapsulaire, exsudats fréquents et importants, albumineux et hyalins, avec rares infiltrations sanguines.

Les branches ascendantes de Henle et les segments intermédiaires présentent des lésions dégénératives identiques à celles des segments à brosse, moins intenses semble-t-il, mais aussi plus étendues. Présence de nombreux cylindres granulo-épithéliaux teintés de rouge.

Dans les tubes collecteurs, on ne note aucune altération importante. Ils sont restés intacts chez le lapin M 2. Par contre, ils témoignent d'une légère atteinte toxique chez le

lapin M 3 : dégénérescence cellulaire partielle, mais pas de desquamation totale.

Forte congestion du tissu conjonctif interstitiel, nombreuses traînées hémorragiques.

Altérations hépatiques

Aucune lésion n'a été relevée dans le foie de nos deux lapins. La disposition des travées hépatiques reste inchangée, les cellules hépatiques ou de Kupfer paraissent intactes.

Ainsi qu'il a été dit, le maintien de l'intégrité du foie (du moins à l'échelle de nos recherches), nous paraît être conditionné par le mode d'administration du poison. De toute façon, les altérations hépatiques sont remarquablement bénignes par rapport aux lésions rénales.

En résumé, il apparaît une concordance absolue entre les troubles de néphrite observés après intoxication au cyanure de mercure et au Mercurochrome. Les mêmes signes généraux de néphrite épithéliale aiguë apparaissent d'une façon identique. Les légères différences signalées ne sont que des faits de détail, et semblent devoir être imputées à la durée variable d'évolution et de persistance des troubles toxiques.

V. — REMARQUES GÉNÉRALES SUR LA TOXICITÉ DU MERCUROCHROME

A. — Sur la toxicité

La toxicité du Mercurochrome s'est révélée très faible dans toutes nos expériences. Celles-ci ont été effectuées avec des quantités de ce composé dont l'importance dépasse de beaucoup les doses habituellement utilisées en thérapeutique. Ainsi, nos lapins ont reçu respectivement, et par

kilogramme de leur poids : 125 mg. en trente jours, 160 mg. en sept jours, 440 mg. en vingt jours, sans montrer, à la fin du traitement, des signes très accentués d'une intoxication mercurielle.

Il faut noter cependant, et dans tous les cas, une diminution sensible et tardive de la diurèse, allant même jusqu'à l'anurie. Mais celle-ci n'est que passagère, et n'est pas la conséquence d'une altération rénale très intense. Dans les premiers jours, la quantité d'urine émise varie assez fortement, ainsi qu'il est de règle au cours d'un traitement mercuriel.

Dans l'intoxication la plus accusée (obs. IX), l'animal montre une fatigue très nette et les débuts de troubles intestinaux indéniables. Mais jamais ces derniers n'ont atteint une acuité susceptible d'être comparée à celle décrite dans les empoisonnements au cyanure de mercure.

Les symptômes d'intoxication hydrargyrique sont, on le voit, extrêmement discrets pendant la vie du sujet.

A l'autopsie, on ne peut relever aucune indication intéressante au point de vue de la toxicité.

L'étude anatomo-pathologique des organes est plus démonstrative à ce sujet. On a déjà signalé : Bidggod et Hill, Ramos [456], Zunz [490], que le Mercurochrome détermine, après injection intraveineuse, des accidents comparables à ceux de l'intoxication mercurielle : stomatite, diarrhée, albuminurie, diminution de la perméabilité rénale. A des doses importantes, nous avons signalé que les reins subissent des altérations en tous points comparables à celles de la néphrite mercurielle typique.

Au cours des observations VII, VIII, IX, nous n'avons pas pu rechercher les variations du nombre des globules sanguins. Nous pouvons indiquer cependant que Zunz [490] signale l'innocuité des faibles injections sur ces éléments du sang. Jusqu'à 5 mg./kg. de lapin, il n'y aurait de modifications ni dans le nombre, ni dans l'aspect des leucocytes et des hématies. Aucune indication n'est fournie sur le

même sujet après l'injection de doses importantes. Suivant l'état de nos animaux, il semble bien que le Mercurochrome soit très peu anémiant ou hémolysant. La faiblesse assez accusée de l'animal (obs. IX), comparable à celle relevée aux observations précédentes, montre cependant que l'injection de doses très importantes ne doit pas être sans action sur les éléments du sang.

B. — Sur l'élimination du Mercurochrome

Le support organique et fluorescent du mercure se retrouve très vite dans les urines, à la première émission, quatre à cinq heures après l'injection. Il ne peut être décelé dans les matières fécales que d'une façon plus tardive. Cette élimination persiste quelques jours après la dernière injection, en diminuant d'importance. Elle s'efface assez vite, au bout d'un temps variable avec les quantités de produit injectées, et d'une façon sensiblement plus précoce pour les matières fécales que pour les urines.

L'élimination du mercure par les matières fécales n'a pas été étudiée. En revanche, elle fut précisée avec soin pour les urines.

Le mercure apparaît ici avec rapidité, ainsi qu'il a déjà été remarqué pour le cyanure de mercure. Mais il faut signaler l'importance de l'élimination mercurielle consécutive à une seule injection, de même que la quantité de mercure éliminée pendant la durée du traitement, comparée à la dose totale de métal injectée. Cette forte et rapide élimination explique le peu de toxicité montré par le Mercurochrome.

Nous retrouvons des faits analogues dans les cas où l'empoisonnement par le cyanure de mercure n'eut pas d'issue fatale chez le sujet en expérience. Au contraire, dans des cas graves, l'élimination mercurielle fut beaucoup plus faible. En même temps qu'une conséquence, ce fait est

donc une explication de la sévérité des symptômes d'intoxication.

Nous avons signalé l'importance des quantités de mercure éliminées par les urines par rapport à la dose totale introduite chez le lapin. Ainsi : 93 mg. de mercure ont été injectés en trente jours. Il en a été éliminé, en quarante jours, 32,6 mg. L'élimination urinaire a donc porté sur plus du tiers du métal administré. Ce chiffre est à peu près le même pour l'observation VIII : 100 mg. de mercure injectés, sept jours de traitement, 34,3 mg. éliminés, et pour l'observation IX : 330 mg. au total, vingt jours de traitement, 114,3 mg. éliminés. Le rapport entre le mercure éliminé et la totalité du métal injecté est beaucoup plus faible dans les cas d'intoxication par le cyanure de mercure.

Il y a lieu de remarquer aussi que, à la suite d'injections successives de mêmes doses de mercure, les quantités de métal retrouvées à l'analyse dans les urines, deviennent de plus en plus importantes avec la continuation du traitement.

Il semble donc, dans les premiers jours, se manifester une absorption de toxique par l'organisme. Ce dernier, se saturant peu à peu de mercure, en rejette des quantités toujours croissantes par les urines.

Le mercure est présent dans les urines de longs jours après la cessation du traitement au Mercurochrome. Ainsi, des quantités assez importantes ont pu être dosées après quinze jours de repos (0,055 mg.).

Nous devons mentionner également que, ainsi qu'il a été maintes fois démontré pour d'autres composés mercuriels, le Mercurochrome appliqué sur une plaie provoque l'apparition de mercure dans les urines. A la suite d'une brûlure très étendue à un bras, nous avons pu retrouver le mercure dans les urines du sujet traité. Les quantités éliminées sont assez importantes : 0,170 mg. et 0,220 mg. de métal par litre d'urine.

C. — Sur la localisation du mercure

Le rein est toujours l'organe le plus riche en mercure. Les chiffres indiqués sont particulièrement forts : 16,75 mg. et 36,81 mg. par 100 gr. d'organe frais. Le foie contient également des doses de mercure élevées, ce qui le place immédiatement après le rein sur la liste des organes établie dans l'ordre d'une localisation mercurielle décroissante. Néanmoins, dans l'observation VIII, cette seconde place lui est ravie par l'appareil génital.

Le rapport rein/foie, signalé plus haut comme assez constant, est de même relativement fixe (obs. VIII : R/F = 16,75/5,31 = 3,15; obs. IX : R/F = 36,81/15,84 = 2,32). Ces deux chiffres sont nettement plus faibles que ceux indiqués après intoxication par $(CN)_2$ Hg : 4,67, 5,35, 5,72, 5,23... L'explication paraît simple. Le peu de toxicité du Mercurochrome a permis l'injection de doses importantes. Le foie a pu, pendant de longs jours et de par ses fonctions antitoxique et accumulatrice, se charger de grandes quantités de mercure. D'où la diminution du rapport après des intoxications longues et peu graves. D'ailleurs ce quotient rein/foie est toujours d'autant plus faible que l'empoisonnement est plus prolongé.

Les autres organes ou matières analysés occupent des places relativement fixes dans la liste établie par ordre de localisation décroissante. Cette dernière peut, en moyenne, se fixer comme suit : rein, foie, appareil génital, cerveau, vessie + urine, appareil digestif (échant. moyen), sang, poumons, épiderme + poils, muscles, poils.

Certaines différences peuvent être notées, comparativement aux localisations moyennes signalées après empoisonnement au cyanure de mercure : l'importance de la localisation dans l'appareil génital, la relative pauvreté en mercure des poumons et de l'épiderme couvert de poils. En revanche, on remarque la localisation toujours impor-

tante du mercure dans le cerveau, dans l'appareil digestif. Quant aux poils et aux muscles, ils occupent régulièrement les dernières places.

Ainsi qu'il a déjà été fait, mentionnons enfin pour tous les organes de chaque sujet, le rapport : quant. Hg par 100 gr. d'organe/quant. Hg par 100 gr. de rein. Ces chiffres n'auront qu'une valeur réduite par suite du petit nombre de nos observations. Il n'est pas cependant sans intérêt de les mentionner.

ORGANES PAR ORDRE DE LOCALISATION MOYENNE DÉCROISSANTE	M2	M3
Foie	0,313	0,433
Appareil génital	0,164	0,504
Cerveau	0,179	0,353
Vessie + urine	0,246	0,298
Appareil digestif (échant. moyen)	0,125	0,372
Sang	0,105	0,076
Poumons	0,074	0,200
Epiderme + poils	0,020	0,039
Muscles	0,013	0,014
Poils	0,010	0,017

Ce tableau montre des valeurs plus importantes, en même temps que plus variables, que celles signalées pour le cyanure de mercure. Ceci semble dû à la longueur et à l'importance des diverses intoxications. A ce point de vue, les chiffres relatifs au lapin M 3 sont en effet plus forts que ceux de M 2.

Il semble donc que le rein, s'il se charge très vite après seulement quelques injections, de fortes quantités de mercure, voit l'écart le séparant des autres organes diminuer avec la continuation du traitement d'intoxication. On remarque ainsi une localisation toujours croissante dans les autres organes, alors que les quantités de mercure contenues dans les reins ne s'augmentent que sur un rythme plus lent par suite de l'imprégnation rénale profonde et précoce. Le rein garde toujours la première place, mais avec une prépondérance de moins en moins accusée.

Ceci est entièrement d'accord avec les études anatomo-pathologiques qui ont révélé, après l'injection mercurielle, des altérations rénales presque immédiates, preuve certaine de l'afflux rapide du poison dans cet organe.

Ces faits confirment la valeur qu'il convient d'attribuer à des données numériques, si l'on n'établit une comparaison entre elles qu'en fonction des intoxications qu'elles représentent. Même de par leurs divergences, elles permettent alors des constatations intéressantes.

CHAPITRE IV

REMARQUES GÉNÉRALES SUR L'INTOXICATION MERCURIELLE

On pourrait s'étendre longuement sur un tel sujet, car, depuis bien longtemps, l'empoisonnement par le mercure et ses composés a donné lieu à de multiples travaux. Notre but est de présenter, à la lumière de l'abondante littérature scientifique consultée, et aussi de nos résultats personnels, une idée d'ensemble sur cette intoxication. Souvent, la confrontation des faits décrits dans des cas variés d'empoisonnement fait apparaître, à l'examen superficiel, sinon des contradictions, du moins des différences importantes. Nous voulons montrer ici l'erreur d'un tel jugement. En effet, l'intoxication mercurielle apparaît, se développe ou s'efface selon un processus à peu près constant, ou dont les variations mêmes peuvent être prévues et expliquées par des causes ou des réactions biologiques bien définies.

Ce qui va suivre se rapporte à l'intoxication mercurielle, quel que soit le sel mis en cause, l'anion de ce dernier étant d'ailleurs non identifiable dans la majorité des cas. Il s'agit plus spécialement des sels mercuriels minéraux solubles dont la nocivité provoque, de la façon la plus apparente, les phénomènes caractéristiques de l'empoisonnement hydrargyrique. Les composés insolubles font apparaître des symptômes identiques, mais plus tardifs, par suite de leur lente solubilisation *in vivo*.

Dès l'administration du poison, celui-ci va diffuser dans

l'organisme, véhiculé par le torrent circulatoire. Par suite, l'injection endoveineuse favorisant cette dispersion, augmente la nocivité, accélère l'apparition des symptômes morbides et accentue leur importance. Pour la même raison, les injections sous-cutanées ou intramusculaires, ou encore l'ingestion, provoquent, dès le début du moins, des réactions plus discrètes.

Le lieu d'injection étant l' « entrepôt » de mercure, et l'appareil circulatoire les voies de transport, le sang véhicule le poison dans l'organisme. On a souvent discuté pour connaître avec certitude les constituants du sang qui se chargeaient de ce transport. La majorité des auteurs s'accorde à reconnaître aux leucocytes ce rôle essentiel dans le cas du mercure : Gaglio [386], Stassano [472], Montel [433], Arnozan [322], Lombard [419], Carles [343], Collet [360], Cuisinier [362], Baldoni [324], Barthe et Mongour [327], Bruntz [339], Prunet [454]... D'ailleurs, certains autres chercheurs indiquent qu'un semblable transport a été constaté pour d'autres médicaments : Lombard [419], Stassano et Bourcet [473], Labbe et Lortat [406], Labbe [405].

Lomholt [420] n'attribue pas cependant ce rôle aux globules blancs d'une façon exclusive, mais seulement prépondérante. Des analyses lui ont permis, en effet, de constater la présence de mercure dans le sérum et les hématies; toutefois, les leucocytes se sont montrés toujours nettement les plus riches en métal toxique.

Il nous paraît que ces derniers résultats doivent être les plus près de la réalité, principalement dans le cas d'injection d'un composé mercuriel soluble.

Des discussions se sont également élevées au sujet de la forme chimique sous laquelle circulait le mercure. Voir les théories anciennes : Varet [481]. Autrefois, on admettait la circulation du mercure en nature dans l'organisme, quel que soit son mode d'administration (Simonot [469]), la dissociation du composé mercuriel libérant le métal d'une

façon précoce. Sans vouloir nous attarder sur cette question peu élucidée, il semble bien qu'il puisse être aujourd'hui admis que le mercure contracte dans l'organisme des combinaisons organiques complexes (mercuri-albuminates), et qu'il circule sous forme de pseudo-solutions, plus ou moins solubilisées à la faveur du milieu chloruré de l'organisme. Sous cette forme organique complexe, le mercure, suivant la dose administrée, est plus ou moins partiellement « neutralisé » du point de vue toxique, en même temps que « dissimulé » aux moyens usuels de recherche analytique.

Produit étranger à l'organisme en même temps que toxique, le mercure va être éliminé. Plusieurs voies sont offertes à l'élimination pour se débarrasser du métal indésirable. La plus importante est la voie urinaire; c'est sur elle que se porte normalement et avec promptitude le métal : Gaud [387], Lomholt [421], Welander [488], Burgi [340]... Très souvent apparaît aussitôt une diurèse abondante. Avec les causes de cette dernière se pose une des questions les plus controversées sur l'action du mercure dans l'organisme. Encore une fois notre but est d'être bref, d'exposer les faits principaux et de formuler succinctement notre opinion.

Cette diurèse étant avant tout aqueuse et chlorurée, et étant d'autre part établi que des modifications sanguines (hydrémie, hyperchlorurémie) la précèdent et semblent la conditionner, certains auteurs lui ont attribué un siège uniquement extra-rénal. La cause principale en serait une déshydratation de l'organisme par suite de la désimbibition des albumines tissulaires. Voir à ce sujet : Pick et Molitor [447], Kayser [401], Duron [371], Bouyoucos [331, 332, 333]...

Pour d'autres auteurs, cette action diurétique aurait une cause essentiellement rénale. Ce fait est reconnu depuis fort longtemps : Silva [467], Rosenheim [462]. Des expériences très démonstratives de perfusion sur des reins de grenouille, de lapin, de chien, ont montré que cette opinion

paraissait très légitime : Schmidt [465], Lemesic [413], Noguchi [439], Govaerts [390], Kayser [401]. Cette diurèse, dont le rein serait dans ce cas l'unique responsable, résulterait d'une intoxication légère et limitée du parenchyme rénal. Cette irritation toxique provoquerait l'activité excrétrice de ce dernier, en déterminant une néphrite fonctionnelle passagère.

A notre avis, chacune des deux théories a sa part de vérité, aucune ne la détient en entier. Suivant les conditions (produit utilisé, voie d'administration, état du sujet traité...), l'une ou l'autre action prédomine, leur coexistence est à peu près certaine dans tous les cas.

Il est, en effet, difficile de concevoir une diurèse qui ne serait pas en relation avec des modifications tissulaires ou humorales, préalables ou concomitantes. Il est, d'autre part, impossible de ne pas tenir compte du rôle important joué par le tissu rénal dont les propriétés excrétrices se trouvent fortement modifiées, en particulier vis-à-vis des substances « à seuil ». Les altérations du rein, la localisation importante et précoce du mercure dans cet organe, sont également des arguments d'indéniable valeur dans ce même ordre d'idée.

Les nombreuses publications relatives aux modifications urinaires ou sanguines viennent confirmer de pareilles assertions : Cathelineau [346], Blum et Schwab [330], Ambard [321], Novakovitch [440], Tiffeneau et Boyer [480], Blum et Carlier [329], Lian et Puech [416], Pelissier, Schmidl et Jean [445], Pujol [455], Fiessinger [378, 379], Chabanier... [347], Hatzieganu... [396], Landowski [408], Belitrandi [328], Achard [319], Bouyoucos [332, 333], Decourt... [363], Liphschutz [417], Praliaud [453], Verdez [483], etc.

En résumé, pour expliquer la diurèse mercurielle, il faut faire intervenir des causes rénales et extra-rénales. Aussi, certains auteurs ont, comme nous, admis une théorie diurétique mixte, basée à la fois sur une action toxique spéci-

fique sur les reins, et sur des modifications tissulaires et humorales : Brunn [338], Mühling [437], Kulcke [403], Thomas [478], Kayser [401].

On signale souvent, après injection de sels de mercure, une reprise tardive des effets diurétiques. Nous essaierons plus loin d'indiquer les causes auxquelles, selon nous, il faut l'attribuer.

Si l'intoxication mercurielle est relativement bénigne, le rein y répond par une augmentation de la diurèse en même temps qu'il élimine le métal toxique. Cette élimination est variable, et, le plus souvent, plus faible dans les premiers jours malgré l'état d'intégrité des reins. Il semble qu'il y ait imprégnation immédiate de l'organisme par le toxique, à l'issue de laquelle son rejet urinaire s'accroît.

Si les doses de poison sont importantes, le tissu rénal s'altère profondément et très vite. Le stade d'excitation diurétique fait place à une action toxique violente et brutale. Le rein montre alors les modifications anatomo-pathologiques que nous avons signalées et qui, avant nous, avaient fait l'objet de nombreux travaux : Brasse et Wirth [335], Vasoin [482], Pietro-Sisto [448], Guérin [393], Mouriquand et Policard [435, 436], Castaigne et Rathery [345], Roussel [463], Nové-Josserand et Crémieu [441], Mazel [429], Morlot [434], Pasteur Valéry Radot... [443], Fiessinger [377], Pollet [452]...

Le résultat de telles altérations est une diminution importante de la diurèse, parfois l'anurie presque immédiate. Les causes à invoquer sont, non seulement les modifications pathologiques subies par les zones excrétrices du rein (tubes contournés, anses de Henle), mais aussi l'oblitération des tubes collecteurs (Chauffard [351]) par les nombreux cylindres urinaires formés, soit par hypersécrétion cellulaire, soit par des cellules elles-mêmes, desquamées et partiellement détruites.

C'est alors que l'élimination du mercure ne pouvant s'effectuer normalement, va emprunter les autres voies

naturelles de rejet, dont jusqu'ici il n'avait pas été question.

Le mercure peut, en effet, être éliminé :

a) *Par la voie cutanée* (glandes sudoripares et sueur), Lomholt [421], Diesselhorst [367]. — On relève, en effet, une localisation assez importante du mercure dans l'épiderme, ce qui semble confirmer ce fait.

b) *Par la salive.* — Cette élimination est admise et prouvée par de nombreux auteurs, Melville [431]. En même temps apparaissent des phénomènes de gingivite et de stomatite parfois très violents : Le Blaye [412], Prunet [454].

c) *Par la bile.* — N'ayant fait, comme dans les deux cas précédents, aucune recherche personnelle, nous nous en remettons à l'opinion des auteurs ayant étudié ce moyen d'élimination. Les résultats sont discordants. Chabrol... [348], Baltaceanu et Vasiliu [325] admettent cette élimination; Lomholt [421], Knud Moller [402] l'indiquent comme faible; Rosembloom [461], Kaewel et Kunh [400], Müller [438] la signalent importante, Almkvist [320 bis] la nie.

Il semble bien que cette élimination existe vraiment, même d'une façon sensible. Elle a été également signalée pour d'autres métaux toxiques. Les difficultés pratiques d'une telle étude sont, sans doute, les causes de la diversité des résultats.

d) *Par les matières fécales.* — Nous avons mis en évidence cette élimination; son étude permet l'explication de faits importants, et qui n'ont jamais été nettement précisés.

On signale comme caractéristiques de l'intoxication mercurielle, des phénomènes diarrhéiques très aigus. Ceux-ci se manifestent, en effet, souvent avec violence, mais toujours d'une façon tardive, et toujours au moment où le rein voit sa fonction excrétrice diminuée ou inhibée. Aussi attribuons-nous à ces phénomènes intestinaux un rapport

très intime avec une élimination secondaire du mercure.

Non seulement nous avons établi les relations existant entre la diurèse et les phénomènes diarrhéiques, mais encore nous avons montré que le mercure, s'il s'élimine peu par les matières fécales pendant l'activité rénale normale, est rejeté en plus grande quantité par les fèces après le blocage des reins, et ce, d'autant plus, que les reins sont plus altérés. Nous avons précisé également les portions intestinales les plus atteintes; elles sont en même temps les plus riches en mercure : intestin grêle postérieur (région iléo-cœcale), cœcum, colon (partie antérieure principalement).

Ainsi, l'élimination par les matières fécales à laquelle on attribue parfois une importance négligeable ou encore des variations souvent inexplicables, trouve-t-elle sa place dans le processus normal de l'intoxication. Certains résultats discordants à son sujet peuvent, de ce fait, être expliqués avec facilité : Brock [336], Mülhing [437].

Le rejet du mercure par voie rectale étant l'aboutissement des éliminations salivaire et biliaire, on pouvait penser que les altérations intestinales provenaient d'une action de contact (on exclut, évidemment, les troubles consécutifs à une ingestion du poison). Il n'en est rien, et les expériences de Grawitz [392] ne permettent aucun doute. Cet auteur coupe l'intestin grêle à un chien ayant reçu des injections mercurielles endoveineuses. Il voit apparaître, siégeant aux mêmes endroits, les mêmes lésions que celles visibles sur un chien témoin, mercurialisé et non opéré.

Il semble indéniable que ces troubles intestinaux sont en rapport avec une élimination du mercure au niveau de l'intestin moyen, dans des zones toujours identiques. Ces dernières sont depuis longtemps précisées. Nous les avons nous-même mises en évidence. Voir également : Charrin et Roger [349], Delauney [364], Letoux [415], Broquin-Lacombe [337], Renon, Geraudel et Sevestre [459], Morlot [434]...

Si, l'intoxication se poursuivant, les reins restent hermétiquement « bloqués », l'irritation intestinale va s'étendre, mais toujours avec prédominance des troubles pathologiques aux niveaux indiqués. La gingivite, la stomatite augmentent d'intensité. Des troubles cutanés peuvent apparaître. L'inappétence est totale, la faiblesse extrême. Le diagnostic est à peu près sûrement fatal.

Si l'anurie n'a été que passagère, et due à une réaction du tissu rénal à l'irritation toxique, il survient souvent une débâcle urinaire importante, avec abondante cylindrurie. Le rein retrouve sa fonction excrétrice, souvent bien amoindrie, mais très suffisante pour que les troubles intestinaux n'apparaissent que faiblement ou s'effacent peu à peu, et que s'atténuent les symptômes pathologiques généraux. Bien que, à ce moment, l'intoxication mercurielle semble surmontée, souvent, les altérations qu'elle a provoquées mettent en danger pendant de longs jours la vie du sujet en traitement. Souvent il a été remarqué, en effet, une période de rémission des troubles toxiques, ou même d'amélioration trompeuse, précédant parfois de peu une aggravation vite fatale.

L'étude de l'élimination du mercure, très féconde comme on vient de le voir, permet de formuler une hypothèse sur les causes d'apparition d'une diurèse secondaire maintes fois signalée, en thérapeutique humaine en particulier.

A la suite d'une injection de composé mercuriel à des doses thérapeutiques, s'établit fréquemment une diurèse importante et de courte durée. Après un temps de repos variable, et sans le secours d'une autre injection, se manifeste une seconde poussée diurétique parfois plus conséquente que la première. Comment expliquer ce regain d'activité du rein, alors que les plus fortes éliminations de mercure ont eu lieu après l'injection, et que cette diurèse ne s'accompagne pas du rejet de doses plus importantes de métal ? Ce dernier fait, établi par l'analyse, nous défend

de faire intervenir l'hypothèse d'une décharge mercurielle déclenchant le phénomène. Et cependant, il nous paraît bien que seule puisse être invoquée une action mercurielle secondaire, produite par la libération et la mise en circulation dans l'organisme d'une certaine quantité du métal injecté, et précocement fixé et combiné. Il serait alors possible d'assimiler la diurèse secondaire à un phénomène anaphylactique. Cette remise en circulation dans l'économie d'une faible dose de mercure, ne peut être due à la destruction subite soit des combinaisons mercuri-albuminoïdiques, soit des leucocytes transporteurs de métal. Non seulement il est difficile de concevoir, tout à coup, sans aucune aggravation des causes d'intoxication, une telle débâcle mercurielle et un tel abandon de sa défense par l'organisme, mais encore, dans ce cas, il apparaîtrait avec la reprise de la diurèse un accroissement concomitant des troubles toxiques et une augmentation du taux de mercure dans l'urine, ce qui n'est nullement vérifié.

Une explication, qui n'est aussi qu'une hypothèse, nous semble plausible en faisant intervenir le mode d'élimination du mercure.

Le retard des symptômes de gingivite ou de stomatite sur les troubles rénaux semble montrer une élimination plus tardive du mercure par les voies glandulaires qu'excrétrices proprement dites. Le rejet du mercure par la salive ou la bile, auquel certains auteurs accordent une importance assez grande, s'effectuant par la voie digestive, nous pensons qu'au niveau de l'intestin principalement se place une réabsorption du toxique. Celle-ci provoque dans le sang une très légère augmentation du taux du métal, suffisante pour déclencher une nouvelle activité du rein préalablement « sensibilisé », comme le ferait une seconde injection endoveineuse.

Nous accordons à l'intestin deux rôles successifs, opposés, mais non incompatibles. Si les symptômes toxiques sont bénins, l'intestin reste indifférent à l'élimination du mer-

cure. Il continue à jouer son rôle normal et prépondérant d'absorption et peut, de ce fait, remettre en circulation dans l'organisme de faibles quantités de mercure; d'où possibilité de diurèse secondaire. On exclut évidemment de cette discussion les phénomènes d'intoxication dus à une ingestion du poison, laquelle provoquerait sur-le-champ des altérations violentes et brutales des voies digestives.

Si, au contraire, l'intoxication devient grave, le rein est fortement lésé et l'élimination du mercure réduite ou inhibée. L'intestin supplée à cette carence rénale. Il s'altère à son tour profondément, et devient la seule voie de rejet du toxique. Son rôle d'élimination devient fortement prépondérant.

En aucun moment, au cours de cet exposé, nous n'avons fait intervenir l'action du foie. On sait qu'elle est loin d'être négligeable dans tout phénomène d'intoxication, et principalement à la suite d'une ingestion de poison. Au cours de l'empoisonnement mercuriel, les altérations hépatiques sont peu importantes malgré les fortes quantités de mercure que l'analyse décèle dans cet organe. D'autre part, l'exploration fonctionnelle du foie ne semble pas avoir été très bien étudiée au cours de l'intoxication hydrargyrique. Aussi, les phénomènes pathologiques rénaux, importants et brutaux, prennent-ils une prépondérance marquée, et l'emportent-ils sur les troubles hépatiques, dont on sait par ailleurs qu'ils sont en relation avec l'état d'intégrité du rein.

Aussi, le rôle primordial joué par le rein dans le déroulement de l'intoxication, rôle dont nous avons déjà souligné toute l'importance, se trouve-t-il pleinement vérifié. De la précocité et de l'amplitude des altérations rénales, dépend en grande partie la gravité de l'intoxication. La persistance ou l'aggravation des symptômes toxiques considérés comme la signature de l'empoisonnement mercuriel : gingivite, stomatite, colite diarrhéique, néphrite avec anurie, anémie... sont conditionnés par l'intégrité du rein et sa faculté d'élimination.

Ainsi, de simples observations résultant d'une étude strictement toxicologique, permettent de donner une idée d'ensemble, bien schématique il est vrai, d'une intoxication apparemment très complexe.

N'est-ce pas une preuve nouvelle et incontestable de tout l'intérêt présenté par une étude toxicologique mettant l'exactitude des résultats de l'analyse chimique au service de l'interprétation, parfois délicate, d'observations biologiques ?

CHAPITRE V

RECHERCHES HISTOCHIMIQUES

L'extrême sensibilité que certaines techniques ou réactions chimiques modernes permettent d'atteindre, ne peut qu'orienter de nombreux expérimentateurs vers la recherche et la détection de quantités de substances infiniment petites.

Les méthodes microchimiques utilisant la formation de cristaux mettent ainsi en évidence l'unité morphologique chimique. Les formes cristallines obtenues sont celles, soit du corps recherché, ce qui est rare, soit, beaucoup plus fréquemment, de composés bien définis formés à partir du même corps. De toute façon, si l'on veut étendre ces techniques à la toxicologie, les substances organiques sont préalablement détruites afin d'en extraire et d'en isoler l'élément à rechercher.

Appliquer des méthodes identiques ou voisines au sein même de l'unité morphologique de l'être organisé, la cellule, en conservant à celle-ci toute son intégrité, constitue le problème que s'efforcent de résoudre les techniques histochimiques.

Si la solution purement chimique reste aussi malaisée à obtenir, n'exigeant pas dans ce dernier cas de formes cristallines définies mais demandant, en revanche, une sensibilité plus poussée, elle se heurte aux difficultés que fait naître la présence de la matière organique qu'il est nécessaire de conserver. En effet, la dualité même du terme

d'histochimie précise le double but poursuivi : histologique et chimique. Par suite, toute méthode histochimique doit répondre à la fois à deux exigences : maintenir intacte l'image histologique du tissu étudié, et utiliser des réactions chimiques extraordinairement sensibles et hautement spécifiques. Sinon, ainsi que le souligne Lison [418] (1) : « ... On doit s'avouer qu'on fait peut-être de l'histologie, ou qu'on fait peut-être de la chimie, mais qu'on ne fait pas d'histochimie. »

Aussi, deux préoccupations importantes et successives apparaissent-elles : la fixation des tissus à étudier, l'application à ces derniers des méthodes chimiques choisies.

On essaie parfois d'associer ces deux opérations en une seule par l'emploi d'un mélange fixateur contenant lui-même les réactifs chimiques appropriés. Nous n'avons pas utilisé ce procédé. Dans le cas du mercure, les méthodes de détection les plus sûres demandent une acidité assez importante du milieu réactionnel (emploi fréquent d'acide chlorhydrique). Si les tissus, une fois fixés, supportent ce traitement sans trop de dommages, il n'en va pas de même à l'état frais. La fixation est défectueuse.

A. — La fixation

Nos recherches, effectuées dans le Laboratoire de Zoologie et Physiologie animale de la Faculté des Sciences (Professeur Feytaud), ont porté sur les reins, le foie, l'intestin des lapins intoxiqués. Dès la mort de ceux-ci, de petits fragments d'organes sont prélevés et plongés dans des mélanges fixateurs.

Il est presque inutile de préciser que l'emploi de fixateurs à base de sels de mercure (mélanges de Zenker, Helly...) doit être rejeté dans le cas présent.

---

(1) De nombreuses considérations générales sur les méthodes histochimiques sont exposées dans la remarquable mise au point de Lison *(loc. cit.)*. Cet ouvrage sera consulté avec fruit à ce sujet.

De même, on doit repousser l'utilisation de fixateurs contenant des sels métalliques dont le cation est un élément décelable par des réactions analogues ou identiques à celles du mercure : par exemple, mélange de Bouin Hollande, présence de cuivre. La détection chimique ultérieure du mercure manquerait alors de sécurité.

Nous utilisons :

1° Soit le mélange de Von Tellyesniczky (dichromate acétique).

Sa faible capacité de pénétration oblige à prélever des fragments peu épais d'organes, sinon les parties tissulaires profondes sont fixées défectueusement.

Durée de la fixation : vingt-quatre heures. Lavage à l'eau. Conservation : alcool à 70°. (On peut employer pour le lavage le petit appareil que nous avons décrit par ailleurs : Cambar [341].)

On a rejeté l'emploi des mélanges fixateurs contenant des produits colorant fortement les fragments d'organes traités : l'acide picrique, mélange de Bouin... Il est très préférable de fixer les pièces anatomiques à étudier par des liquides ne leur communiquant aucune teinte, afin que ne soit pas gênée quelque réaction ultérieure que l'on désire utiliser.

2° Soit le mélange appelé « formol salé » :

Sérum physiologique	100 parties
Formol à 40 pour 100	10 parties.

Durée de fixation : quarante-huit heures. Lavage à l'eau. Conservation : alcool à 70°.

Inconvénients : faible capacité de pénétration, fixation nucléaire moins bonne qu'en présence d'acide acétique.

3° Soit enfin le mélange suivant :

Alcool à 90°	100 parties
Formol à 40 pour 100	10 parties
Acide acétique	3 parties,

Durée de fixation : vingt-quatre à trente-six heures. Lavage de douze heures à l'eau courante. Conservation : alcool à 70°.

Du point de vue nous intéressant ici, les résultats les meilleurs ont été fournis par ce dernier mélange. Il pénètre facilement les tissus et permet de fixer en masse des fragments assez importants d'organes. Le formol et l'acide acétique constituent respectivement de bons fixateurs pour le cytoplasme et les noyaux. Les coupes se prêtent très bien à tout traitement chimique ultérieur qu'on désire leur faire subir, et supportent sans peine les colorations histologiques ordinaires.

Les pièces sont incluses dans la paraffine, selon la technique classique (série des alcools, xylol).

Les coupes ont une épaisseur de 10 à 12 μ; certaines ont été exceptionnellement effectuées à 20 et 25 μ. Elles sont collées à l'aide d'une solution de gélatine, et séchées à l'étuve.

B. — Le traitement chimique

Si l'étude chimique ou toxicologique du mercure a tenté d'innombrables auteurs, il en est peu qui aient abordé la détection vraiment histochimique du mercure. Quelques résultats méritent néanmoins d'être exposés, et discutés.

Ces travaux peuvent être divisés en deux groupes : ceux effectuant simultanément la fixation des tissus et la précipitation du mercure dans ces derniers; ceux qui séparent les deux opérations.

Almkvist [320, 320 bis] fixe les pièces à étudier dans une solution saturée d'acide sufhydrique additionnée d'acide azotique. Conti et Zuccola [361] utilisent une méthode voisine, dérivée de celle de Almkvist. L'acidification nitrique du mélange devient plus importante, ce qui permet une meilleure séparation du mercure et du fer.

Simonnet [468] (1) effectue la fixation dans le mélange alcool-chloroforme à parties égales, acidifié par l'acide azotique et saturé d'hydrogène sulfuré par barbotage.

Toutes ces techniques font apparaître le mercure sous l'aspect de petits grains brun noir de sulfure de mercure.

Mazza et Lombardo [430], Giani [389] fixent préalablement les pièces à examiner dans une solution à 10 pour 100 de formol dans l'alcool à 70°. Ensuite, sur coupes, ils réduisent les composés mercuriels en mercure métallique au moyen du chlorure stanneux chlorhydrique : apparition de petits grains noirâtres.

Brandino [324] (2) fixe de même à l'alcool formolé et caractérise sur coupes le mercure par l'action d'une solution alcoolique à 1 pour 100 de diphényl-carbazide : formation d'une coloration ou d'un précipité violets.

Nous avons déjà dit ce que nous pensons des méthodes effectuant en un seul temps la fixation histologique et la réaction chimique. Toutes sont défectueuses à notre avis.

La fixation au moyen d'un liquide aqueux nitrique saturé d'hydrogène sulfuré n'a rien de commun avec un procédé histologique. Non seulement un long contact (vingt-quatre à quarante-huit heures) en milieu acide est très préjudiciable à l'état d'intégrité des cellules, mais encore l'action nécrosante de l'acide azotique lui-même ajoute à ces altérations. De tels procédés nous ont toujours donné des images histologiques pratiquement illisibles. De plus, ce premier procédé d'Almkvist utilise une acidité trop réduite, ce qui permet une précipitation possible du fer sous la forme de sulfure. Les coupes obtenues doivent être alors comparées à des témoins. Mais on voit toute la difficulté de conclure avec sûreté, puisqu'il faut pouvoir apprécier une surcharge de grains noirs par rapport à la coupe témoin. De telles confrontations, fécondes si elles s'exer-

(1 et 2) Par suite des circonstances, nous n'avons pu nous procurer ces deux publications. Nous avons dû nous contenter d'analyses ou d'extraits de ces travaux.

cent sur des éléments, soit présents, soit totalement absents, ne peuvent permettre une diagnose certaine dans le cas d'une simple augmentation du nombre de ces mêmes éléments. Elles sont alors à rejeter.

Il semble impossible de se passer de l'action d'un acide. Almkvist l'a déjà mentionné sans en indiquer entièrement la raison. Une certaine acidité est nécessaire, d'une part, à la seule précipitation du mercure à l'exclusion du fer, d'autre part, à la « libération » du mercure de ses combinaisons, rendant ainsi sa détection possible par l'action de l'hydrogène sulfuré. Si cette action acide se produit sur coupes, elle n'a à s'exercer que sur une faible épaisseur de tissu. D'où une durée réduite de contact pour une même efficacité d'action, et une conservation à peu près parfaite de l'aspect histologique. Cette raison nous semble, à elle seule, devoir être déterminante pour le choix d'une méthode de recherche.

Aussi, après avoir essayé les techniques de Almkvist et de Conti et Zuccola, nous avons entrepris l'étude des méthodes de Brandino et de Mazza et Lombardo (séparation de la fixation histologique et de la réaction chimique).

La fixation est satisfaisante, étant effectuée à l'alcool formolé. Néanmoins, l'addition d'une faible quantité d'acide acétique reste souhaitable. Quant aux méthodes chimiques, leur valeur est très variable.

Brandino annonce avoir décelé le mercure par la seule action de la diphényl-carbazide sur les organes d'un sujet mort intoxiqué depuis dix-sept ans par le sublimé. Nous avons essayé cette réaction sur des reins de lapin dans lesquels nous nous sommes assuré, par ailleurs, et histochimiquement, de la présence de mercure. Nous avons fait la même réaction sur des reins normaux. Les conclusions appellent des réserves importantes.

L'action de la diphényl-carbazide (coloration violette avec les sels de mercure) ne se produit pas en milieu

fortement acide, et ne peut s'exercer qu'en présence de mercure « minéral ». Il est facile de se rendre compte de l'inefficacité totale de l'action de ce réactif, si le mercure est sous forme de combinaisons organiques. Or, dans les organes, le mercure ne se trouve pas sous forme minérale libre et directement décelable. A supposer qu'il en soit ainsi, on comprend mal qu'il soit demeuré en totalité dans certains organes d'intoxiqué au sublimé, ces organes étant depuis de longues années conservés dans l'alcool. Il serait alors préférable de rechercher le mercure dans le liquide conservateur. Le mercure doit donc se trouver sous une forme insoluble et masquée, que seule une action chimique, même faible, peut minéraliser (emploi d'un acide). Dès lors, la réaction à la diphényl-carbazide ne s'applique plus ou d'une façon défectueuse.

Nous venons ainsi de mettre en relief la difficulté profonde du problème histochimique : libérer le mercure pour le rendre accessible à ses réactifs, mais aussi maintenir intacts les tissus traités. Satisfaire à ces deux exigences est chose malaisée. Nous croyons cependant avoir trouvé une solution sinon absolue, du moins très satisfaisante.

Autre défaut du réactif à la diphényl-carbazide : son manque de spécificité. Nombreux sont les éléments donnant des colorations voisines et fatalement perturbatrices, par suite de la présence normale ou constante de ces mêmes éléments dans les tissus.

D'autre part, l'oxydabilité du réactif alcoolique oblige à un examen rapide. Si celui-ci se prolonge quelque peu à l'air, l'ensemble de la coupe prend une teinte violet rose qui masque la coloration, déjà bien discrète, fournie par l'éventuel composé mercuriel.

Comme nous l'avons maintes fois constaté, la réaction que produit le mercure dans ces conditions est vraiment très peu nette. A peine distingue-t-on une teinte indécise mauve très pâle, un peu jaunâtre, des zones reconnues par d'autres moyens riches en mercure. Aucune coloration

histologique secondaire n'est possible, ni nucléaire, ni cytoplasmique. Aussi n'est-il pas possible de monter au baume des coupes ainsi traitées, sous peine de ne plus rien distinguer. On ne peut les conserver, pour éviter une oxydation rapide, que sous lamelle, après montage à la glycérine.

Nous adressons enfin la dernière critique à cette réaction que nous avons longuement étudiée, en signalant l'inexistence de la localisation mercurielle qu'elle permet d'obtenir. La coloration, extrêmement modeste à un faible grossissement, devient diffuse et même inappréciable à un examen plus approfondi. Il devient alors téméraire au chercheur le plus hardi, de parler même de la présence de mercure.

Nous avons choisi et mis au point une méthode de détection après confrontation des techniques de Almkvist (modifiée) et de Mazza et Lombardo. Cette dernière méthode constitue un bon moyen de détection histochimique du mercure. Elle a cependant quelques défauts.

Elle fait apparaître le mercure sous la forme de petits grains noirs de métal réduit. Nous avons comparé, sur des coupes voisines du même organe, la sensibilité de cette réaction avec celle transformant le mercure en sulfure par l'action de l'hydrogène sulfuré. La sensibilité de cette dernière est très préférable. D'autre part, l'action du chlorure stanneux ne peut s'exercer qu'en milieu fortement acide : 10 pour 100 au moins. A la sortie du bain chlorhydrique réducteur, les coupes sont assez gravement altérées dans leur structure histologique.

Tenant compte de toutes ces difficultés, nous avons essayé de leur trouver une solution par la mise au point d'une méthode originale. Nos recherches ont tout d'abord porté sur la technique suivante : transformer le mercure et le fer en sulfures correspondants, par l'emploi d'une solution aqueuse de sulfure alcalin; ensuite, différencier le fer par l'action du ferrocyanure de potassium en milieu chlorhydrique. Les points restés noirs seraient constitués par du

sulfure de mercure. Nous ne donnons pas le détail des nombreux essais comparatifs effectués. En résumé, cette technique ne convient pas. Le mercure est difficilement décelé sous forme de grains brun noir de sulfure par l'action d'un sulfure alcalin, de sodium ou d'ammonium. L'importance du rôle d'un acide se trouve pleinement et à nouveau vérifiée. En fin d'opération, il ne reste, à peu près, sur la coupe, que de petits grains bleus; le mercure n'est pas mis en évidence ou l'est d'une façon très imparfaite.

Nous sommes revenu vers une technique comportant un milieu réactionnel acide. Ayant été définitivement adoptée par suite des résultats positifs qu'elle nous a fournis, nous allons l'exposer en détail. Elle s'inspire à la fois de la méthode de Almkvist et de celle que Schönlebe utilise pour la recherche du plomb [466].

C. — La technique proposée

La fixation s'effectue par le mélange :

Alcool à 90°	100 parties
Formol à 40 pour 100	10 parties
Acide acétique	3 parties.

Durée de fixation : vingt-quatre à trente-six heures, suivant le volume des pièces.

Lavage de douze heures à l'eau courante, Cambar [341].

Conservation : alcool à 70°. Inclusion dans la paraffine (52-54°).

Technique ordinaire : alcools, xylol. Coupes assez épaisses, de 15 à 20 μ, collées à la gélatine.

Déparaffiner à fond par un bain de xylol, prolongé au besoin. Traiter alors les coupes, pendant dix à quinze minutes, par le liquide :

Alcool à 90°	4 parties
Formol à 40 pour 100	1 partie.

Les coupes sont ainsi tannées et se décollent plus difficilement au cours du traitement chimique ultérieur.

Laver à l'alcool à 70°.

Préparer, d'autre part, le mélange suivant :

Alcool à 95°	40 cm³
Eau distillée	60 cm³
(ou encore : alcool à 40°	100 cm³)
Acide chlorhydrique pur	5 cm³.

Plonger les coupes dans ce liquide (emploi d'un récipient à rainures) et faire barboter de l'hydrogène sulfuré, bulle à bulle, pendant six heures. Interposer un barboteur à eau avant le passage du gaz sulfhydrique au contact des coupes.

Après ce traitement, laver soigneusement à l'alcool à 70°. Eliminer totalement l'acide chlorhydrique et l'hydrogène sulfuré.

Dans ces conditions, le fer n'est pas précipité sous la forme de sulfure.

Laver à l'eau. Colorer légèrement à l'hématéine (Glychémalun). Différencier les noyaux au moyen d'une solution ammoniacale faible (0,5 pour 100). Au besoin, faire régresser la coloration par l'alcool chlorhydrique. Mais il est préférable de colorer progressivement avec une solution faible, à 10 pour 100 par exemple.

Pratiquement, cette seule coloration nucléaire suffit, l'hématéinophilie très discrète du cytoplasme permettant de distinguer nettement les contours cellulaires. Cependant, on peut à volonté effectuer une coloration de fond à l'Aurantia, en solution alcoolique faible à 1 pour 25.000. Si la teinte jaune était trop accusée, différencier par l'alcool à 90°. L'éosine nous semble bien moins indiquée, les petits grains noirs de sulfure de mercure se distinguant moins nettement sur une teinte de fond rose.

Déshydrater. Monter au baume.

Le mercure apparaît sous forme de petits grains brun noir ou noirs, suivant l'exactitude de la mise au point et

l'intensité de l'éclairage. Ce dernier doit être réduit; diaphragmer. Les noyaux cellulaires sont violet pâle et le reste du contenu cellulaire jaune orangé pâle.

Conjointement à ces recherches histochimiques, les tissus ainsi traités peuvent faire l'objet d'une étude histologique.

D. — Les résultats

Ils ont été maintes fois positifs. Les cas douteux ou négatifs semblent imputables aux trop faibles quantités de mercure contenues dans certains organes examinés : lapin C 3; intestin, foie de C 1. Par contre, dans les organes des lapins intoxiqués au Mercurochrome (M 2 et M 3), la détection a toujours été positive dans les reins et le foie; l'intestin n'a pas été examiné.

Pour des raisons de prix très élevés, nous ne présentons pas, dans ce travail, de microphotographies.

Dans le rein, les grains noirs apparus après le traitement indiqué se situent essentiellement dans les tubes contournés et dans les anses ascendantes de Henle. Ils sont souvent intracellulaires, et principalement situés vers la partie de la cellule avoisinant la lumière du tube. On en distingue également qui sont intratubulaires. Déjà faciles à examiner à un grossissement de 700 D., leur localisation est aisée à préciser avec des grossissements supérieurs. Les tubes collecteurs en sont dépourvus, de même que le tissu interstitiel. En général, ces grains mercuriels sont également absents des glomérules. Cependant, dans les reins du lapin M 3, longuement intoxiqué au Mercurochrome, on remarque des grains noirs, très fins et peu nombreux, dans l'espace endocapsulaire. Cette localisation histochimique du mercure correspond exactement aux zones présentant les altérations histologiques déjà précisées.

Dans le foie, le mercure a été beaucoup plus difficilement mis en évidence. Chez les lapins intoxiqués au cyanure de mercure, on n'y décèle que quelques petits grains noirs, la

plupart du temps très rares, dans les cellules hépatiques et les cellules de Kupfer. Le foie de M 2 et celui de M 3, et surtout ce dernier, présentent quelques grains mercuriels localisés de façon identique, mais toujours peu nombreux. Il semblerait que l'importante surcharge hépatique en mercure dût permettre une réaction plus nette. Peut-être cet organe accumule-t-il le toxique sous une forme peu décelable, ou en tout cas, difficilement mise en évidence par la méthode chimique, sans doute trop peu énergique, mais utilisée ainsi à dessein.

Quant à l'intestin, son examen a montré la présence de petits grains noirs, fins et nombreux, saupoudrant certaines zones de la coupe. La partie musculaire semble en contenir moins que la zone sous-muqueuse et glandulaire, cette dernière étant d'ailleurs à peu près totalement détruite et surchargée d'amas hémorragiques et de débris cellulaires. L'importance de cette localisation rappelle celle, plus abondante, observée dans certains tubes rénaux, les grains mercuriels étant dans l'intestin nettement plus fins et aussi plus nombreux (lapins C 5 et C 6).

A la suite d'intoxication, on a signalé la présence, dans les tissus, de certains pigments noirs ferrugineux, soit, rarement, à l'état ferreux, soit, le plus souvent, à l'état ferrique. Ils sont décelables histochimiquement, par la méthode de Pearls au bleu de Prusse (Fe + + +) ou par la technique au bleu de Turnbull (Fe + +).

Dans les reins des lapins intoxiqués par le cyanure de mercure, nous n'avons pas trouvé de ces formations pigmentaires. Par contre, dans les mêmes organes des lapins M 2 et M 3, nous avons reconnu certains de ces pigments. Il ne nous a pas été loisible de les étudier longuement et de préciser leur constitution. La complexité d'une telle question, encore imparfaitement élucidée, ne permet pas à une étude superficielle d'apporter des conclusions certaines.

Si quelques-uns de ces pigments donnent avec netteté la réaction du fer + + + par la technique de Lison (*loc. cit.*, p. 88) (voir également Pearls [444], Chevallier [359]), certains semblent bien rester indifférents. La réaction du fer + + est demeurée négative (Villaret... [485]). Les réactions de Mawas [426, 427, 428] et de Mac Callum [423] sont trop imprécises pour que les résultats qu'elles fournissent puissent permettre d'affirmer une opinion. La micro-incinération (Policard [449, 450, 451]) n'a pas été effectuée.

L'étude de ces pigments mérite d'être reprise en abordant le problème avec des moyens d'investigation plus appropriés.

Le foie ne contient pas de ces formations pigmentaires, ou seulement en quantité infime. Quant à l'intestin, il a présenté quelques grains de pigments, qui ont pu être identifiés avec une certaine sûreté, par la réaction au bleu de Prusse.

Après intoxication chronique, certains auteurs ont signalé l'existence d'une calcification partielle du parenchyme rénal. Nous n'avons pu nous attarder sur cette question. Nous avons fait cependant quelques essais : action d'un acide et dégagement de fines bulles de gaz carbonique (réaction peu sensible), action d'acide sulfurique en milieu alcoolique et formation de cristaux de gypse, laque à l'hématoxyline pure (sans mordançage), réaction argentaffine (réduction du nitrate d'argent)... Ces deux dernières réactions ne sont pas spécifiques du calcium, mais sont positives s'il est présent dans la préparation.

L'ensemble de nos essais est resté négatif. Seule, la laque à l'hématoxyline a été parfois positive sur certains cylindres urinaires.

La présence de ce seul résultat positif ne nous permet pas d'apporter une conclusion certaine.

E. — Recherche histochimique du support organique du mercure après intoxication au Mercurochrome

Nous avons pu mettre le mercure en évidence dans les reins et le foie des lapins M 2 et M 3. Une question se pose aussitôt. Que devient le support organique et coloré du mercure, en l'espèce la dibromo-fluorescéine ? Elle s'élimine rapidement par les reins et doit, par suite, imprégner assez fortement ces derniers. Nous avons signalé, en effet, à l'autopsie, l'importance de la coloration de la corticale. Même après fixation, et conservation de un an dans l'alcool à 70°, les fragments de reins restent fortement teintés de rouge et plus spécialement leur zone corticale. Le foie, par contre, ne montre aucune coloration apparente.

Il est intéressant de déterminer les parties du rein atteintes par cette coloration (ce sont en même temps les zones d'activité excrétrice), soit par examen direct, soit par histofluoroscopie.

Nous avons pratiqué des coupes minces (5 à 6 μ) ou épaisses (20 μ environ). Même sur les coupes les plus minces, la teinte rose de la corticale reste perceptible.

On examine les coupes avec le plus de facilité après leur montage à la glycérine. Pour cela, déparaffiner totalement. Laver à l'alcool à 95°. Bien égoutter la préparation, et monter aussitôt à la glycérine (une goutte de glycérine étant placée sur la lamelle avant d'en couvrir les coupes). On évite ainsi la formation de nombreuses bulles d'air. On peut luter la préparation afin de la rendre inaltérable et permanente.

Nous avions préalablement essayé de colorer faiblement, soit les noyaux (Glychémalun dilué à 10 pour 100), soit le cytoplasme (acide picrique saturé dilué à 5 pour 100). Mais la teinte rose pâle dont il importe de préciser la localisation est masquée partiellement, ou modifiée. Le montage à la glycérine permet un examen parfait, les contours cellu-

laires étant très visibles et les noyaux, réfringents, bien distincts.

Nous avons été tenté d'augmenter cette coloration naturelle due à la fluorescéine par un léger traitement bromé (formation éventuelle d'éosine, d'un puissant pouvoir colorant). Tous nos essais, nombreux, ont échoué. Nouvelle preuve des transformations que l'organisme fait subir aux substances toxiques qui l'atteignent; nouvelle confirmation des difficultés de l'analyse chimique en toxicologie.

L'examen, sous glycérine, à un grossissement d'environ 150 à 200 D., permet de distinguer une coloration rose des cellules des segments contournés et des anses de Henle, ascendantes principalement. Les tubes collecteurs et les glomérules ne montrent rien de particulier. Dans la lumière de tous les tubes rénaux, se trouvent des cylindres granuleux ou granulo-épithéliaux très fortement teintés de rouge. On les retrouve jusque dans les tubes collecteurs les plus situés en aval. L'emploi d'un plus fort grossissement rend la localisation de la teinte rose indécise et diffuse.

Les résultats de ces nouvelles observations concordent avec les faits précédents. Les parties du rein, actives au point de vue excrétion, ont été vues les plus lésées. Elles contiennent en même temps les plus fortes quantités de mercure, et sont imprégnées le plus profondément par le colorant. Autant de faits qui précisent la localisation de l'action toxique du mercure sur les reins, mais aussi qui viennent à l'appui des conceptions modernes sur l'activité excrétrice de cet organe.

Nous avons enfin essayé de déceler la fluorescence des tissus étudiés par examen histofluoroscopique (1) (Grafflin et Eisenberg [391], Singer [470]). L'échec fut à peu près complet.

Les coupes ont été examinées en lumière de Wood, soit

(1) Nous remercions encore M. le Professeur Wangermez pour l'amabilité de l'accueil qu'il veut bien toujours nous réserver, ainsi que M. Castebert, pour l'aide cordiale qu'il nous a donnée.

avant déparaffinage, soit déparaffinées et à l'état sec, soit enfin déparaffinées et montées à la glycérine (corps transparent à l'ultra-violet). Les lames de verre employées sont très minces afin de réduire la difficulté de pénétration du rayonnement ultra-violet. A l'examen direct, une fluorescence rougeâtre apparaît sur les seules coupes « à sec ». Elle ne peut pas être localisée. Les résultats sont nuls avec les autres préparations. Bien que l'optique utilisée soit absorbante pour les radiations ultra-violettes, le dispositif microscopique ordinaire permet, dans les cas positifs, de mettre en évidence une fluorescence nette. Ici, même à un faible grossissement, les préparations restent obstinément et totalement sombres. Aucune fluorescence ne se manifeste.

L'hypothèse émise plus haut d'une modification ou d'une « dissimulation » chimique du composé fluorescent par l'organisme, semble bien se vérifier à nouveau, étant donnée l'extrême sensibilité de toute détection par fluorescence.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Le travail qui vient d'être exposé a pour but d'établir une méthode de recherche et de dosage toxicologiques du mercure. A la suite d'une longue et vaste documentation bibliographique, nous nous sommes proposé de définir et de préciser par l'expérience les méthodes les plus sûres, et de rechercher leur application simple, sensible et spécifique à la toxicologie pratique.

La première partie de cette thèse a été ainsi consacrée à la mise au point d'une solution chimique de ce problème.

La seconde partie de ce travail applique à des cas variés d'intoxication, en même temps qu'elle les vérifie, les techniques antérieurement proposées. Les recherches expérimentales sur le lapin après injection de cyanure de mercure ou de Mercurochrome, ont donné lieu à de nombreuses observations sur l'élimination et la localisation chimique et histochimique du mercure, de même que sur l'action toxique chez l'animal des composés injectés.

A l'issue de ces recherches, nous avons exposé l'aspect toxicologique du processus des intoxications cyanhydrique et mercurielle, en apportant une explication personnelle à des faits controversés, d'aspect parfois contradictoire, en tout cas mal élucidés.

I. — Après de nombreux essais expérimentaux au moyen de techniques variées, nous avons adopté la méthode de destruction nitro-sulfurique et chlorée de Vitte. Elle nous a fourni les résultats les meilleurs, la minéralisation étant

la plus complète pour les pertes en mercure les plus réduites.

II. — La concentration du mercure, opération précédant sa caractérisation, s'effectue sous forme de sulfure, après barbotage d'hydrogène sulfuré (corps adjuvant : sulfure de cadmium).

Sur le produit de solubilisation des sulfures, la caractérisation emprunte la technique de MERGET : amalgamation du mercure sur cuivre, réduction, par cet amalgame, d'un papier réactif au nitrate d'argent ammoniacal. La méthode est à la fois très simple, hautement spécifique, remarquablement sensible. Elle fixe approximativement, par comparaison avec un essai étalon extemporané, la quantité de mercure présente, et permet ainsi de faire choix, au préalable, de la méthode de dosage la plus appropriée.

III. — Les techniques de dosage étudiées et proposées sont au nombre de quatre :

a) Les quantités les plus importantes de mercure sont dosées par iodométrie, après réduction du métal par l'aldéhyde formique en milieu alcalin. On ajoute une quantité connue d'iode dont on dose l'excès.

Si la quantité de mercure est trop faible, le métal réduit est dissous dans de l'eau bromée et la solution obtenue évaporée. Sur une partie du produit de dissolution du résidu, on opère l'un des trois dosages suivants :

b) Par la réaction de NESSLER inversée (addition à la prise d'essai d'iodure de potassium, de lessive de soude, d'ammoniaque),

Sensibilité extrême : 0,015 mg. de mercure dans la prise d'essai.

c) Par la réaction à l'hydrosulfite de sodium, action réductrice d'une solution extemporanée.

Sensibilité extrême : 0,001 mg. de mercure,

d) Ou encore par la réaction à l'iodomercurate de strychnine (addition à la prise d'essai d'iodure de potassium, de sulfate de strychnine, d'acide acétique).

Même limite de sensibilité : 0,001 mg. de mercure.

IV. — Quel que soit le dosage pratiqué, nous avons étudié la possibilité d'obtenir des tests toxicologiques.

Ceux que nous proposons sont : la réaction de Nessler inversée, la réaction de Merget, la formation d'iodure de mercure ++ par voie sèche (technique originale) ou par voie humide.

V. — Nous avons enfin mis au point, après de nombreuses recherches, deux méthodes de détection microchimique du mercure : par la réaction de Korenmann (dichromate de potassium, pyridine), et par la réaction de Spacu et Suciu (iodure de potassium, éthylène-diamine, sulfate de cuivre).

VI. — Nous avons injecté du cyanure de mercure à des lapins, successivement par voie endoveineuse et sous-cutanée.

Nous avons précisé :

a) La brutalité des symptômes toxiques cyanhydriques après injection endoveineuse, par suite de la dissociation rapide *in vivo* du sel mercuriel.

b) Les symptômes mercuriels plus tardifs : anémie, entérite diarrhéique, néphrite anurique, amaigrissement...

c) Les variations du nombre des éléments sanguins (étude essentiellement quantitative) : diminution du nombre des hématies, résultats plus incertains pour les leucocytes avec tendance à l'hypoleucocytose.

d) Les altérations macroscopiques relevées à l'autopsie des animaux d'expérience : prédominance des altérations intestinales au niveau de l'iléon, du cœcum et du colon antérieur.

e) Les altérations anatomo-pathologiques des reins, du

foie, de l'intestin, après une étude histologique personnelle : lésions de néphrite épithéliale aiguë, lésions d'entérite toxique violente, discrétion des troubles hépatiques.

f) L'élimination du mercure pendant la survie du sujet, soit par les urines (étude constante), soit par les matières fécales (étude plus fragmentaire).

g) La localisation chimique du mercure dans les principaux organes des lapins intoxiqués. Le mercure a été retrouvé avec sensibilité dans tous les organes ou matières traités; prépondérance de la surcharge mercurielle dans le rein et le foie.

h) La localisation chimique du mercure dans les diverses parties de l'intestin : intestin grêle, cœcum, gros intestin. Nous avons montré les rapports étroits existant entre les résultats obtenus et les altérations décrites dans ces mêmes organes.

i) La localisation histochimique du mercure dans les reins, le foie et le colon des mêmes lapins. Après de longues recherches, nous avons mis au point une méthode de détection histochimique qui nous a fourni des résultats positifs.

j) Les moyens de recherche propres à mettre en évidence l'acide cyanhydrique dans les organes des lapins intoxiqués. Les techniques ont été expérimentées et les causes d'insuccès recherchées. Les résultats de nombreuses analyses pratiquées ont montré certaines divergences, dont nous avons essayé d'expliquer les raisons.

k) Les causes d'insuccès fréquents dans la recherche toxicologique de l'acide cyanhydrique. Le mode d'élimination de ce toxique, et aussi l'ensemble de nos résultats personnels, nous ont permis d'indiquer le choix à faire dans les matières à analyser, suivant l'évolution de l'intoxication.

VII. — Nous avons pu expérimenter l'ensemble de notre technique chimique sur un cas d'empoisonnement criminel,

dû, selon toutes probabilités, à l'ingestion de cyanure de mercure. Les résultats furent très satisfaisants. Le caractère tardif des recherches et l'indigence des renseignements ne permettent que des comparaisons fragmentaires avec nos résultats expérimentaux.

VIII. — Nous avons injecté à des lapins des doses variables, souvent importantes, de Mercurochrome par voie endoveineuse. L'étude de l'intoxication a montré :

a) Le peu de toxicité du produit, sauf après injection de doses massives et répétées. Dans ce cas, les symptômes toxiques généraux restent néanmoins peu accusés.

b) La profonde imprégnation de tous les organes de l'animal après un traitement prolongé. A l'autopsie, aucune altération macroscopique n'est décelable. L'intestin, en particulier, paraît inaltéré.

c) Malgré l'innocuité apparente des injections, les reins ont subi une violente altération toxique. Une étude histologique personnelle nous a montré des lésions rénales profondes de néphrite épithéliale aiguë, en tous points comparables à celles constatées après intoxication au cyanure de mercure. Le foie semble, dans les deux cas, n'avoir été atteint que d'une façon très bénigne.

d) L'élimination rapide par les urines et les matières fécales de composés fluorescents. Ces observations ont été pratiquées à l'aide d'une technique de recherche originale.

e) L'importance de l'élimination urinaire du mercure, comparativement aux faits observés au cours de l'intoxication par le cyanure de mercure.

f) L'importance de la localisation du mercure dans les organes des lapins sacrifiés. Il s'établit un parallélisme assez étroit avec les résultats signalés à l'issue des intoxications antérieures.

g) Une localisation histochimique du mercure dans les reins et le foie, assez facile à déceler par suite de la surcharge en métal toxique de ces organes. On note une

concordance absolue entre la teneur en mercure et les lésions histologiques de certaines zones rénales. Le foie s'est montré nettement plus pauvre en mercure, ce qui explique les altérations minimes qu'il révèle.

IX. — Nous avons précisé les caractères généraux de l'intoxication mercurielle. Il a été discuté du mode de circulation du toxique, de son action diurétique primaire et secondaire, de ses voies d'élimination, principalement rénale et intestinale, et de leurs rapports réciproques.

X. — Après maintes recherches, nous avons mis au point une méthode de détection histochimique du mercure. Au moyen de l'action d'hydrogène sulfuré, elle utilise la formation de grains de sulfure de mercure en milieu hydro-alcoolique et chlorhydrique.

Les résultats qu'elle a permis d'atteindre ont été positifs pour la plupart d'entre eux. Nous avons ainsi précisé la localisation intracellulaire du mercure dans les reins, le foie et le colon de lapins traités. De cette façon, il est possible d'apporter une preuve chimique de l'atteinte toxique frappant électivement certaines zones de ces organes.

BIBLIOGRAPHIE

PREMIÈRE PARTIE (1)

1. Adanti. — *Bolletino Chem. Pharm.*, 1916, **55,** 553.
2. Almen (A.). — Zum Nachweis von Quecksilber im Harn und in thierischen Flüssigkeiten. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1887, **26,** 669.
3. Andrews (L.-W.). — Dosage volumétrique du mercure et de l'acide cyanhydrique. *Am. Chem. Journ.*, 1903, **30,** 187.
4. Antenrieth (W.) et Montigny (W.). — Ueber die Bestimmung des Quecksilbers im Harn. *Münch. Med. Wochschr.*, 1920, **67,** 928.
5. Archetti (A.). — Reduktion der Quecksilbersalze durch Wasserstoff-superoxyd. *Chem. Zeitg.*, 1901, **25,** 140.
6. Artmann. — *Zeits. für Anal. Chem.*, 1921, **60,** 81.
7. Auger (V.) et M^lle^ Caspar (Ch.). — Sur quelques sels de Cupferron. *Bull. Soc. Chim.*, 1920, **27,** 664.
8. Augusti (S.). — Microdosaggio del mercurio. *Gazz. Chim. Italiana*, 1934, **64,** 323.
9. Augusti (S.). — Sur une méthode rapide et précise pour la détermination quantitative du mercure. *Gazz. Chim. Ital.*, 1935, **65,** 689.
10. Bardach (B.). — Zum Nachweis von Quecksilber im Urin. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1901, **40,** 534.
11. Barral (E.). — Sur la recherche et le dosage du mercure dans la gaze à pansement. *Journ. Pharm. Chim.*, 1923, **28,** 49.
12. Barthe (L.). — Recherche toxicologique du mercure. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1912, 337.
13. Barthe (L.). — Toxicologie chimique. Vigot frères édit., Paris, 1918, 234.
14. Barthe (L.). — Sur la recherche du mercure en toxicologie. *Ann. Méd. Légale*, 1923, 441.
15. Baudoin (A.) et Lewin (J.). — Une nouvelle méthode de

(1) Ne sont mentionnées ici que les principales références bibliographiques relatives à la partie chimique de notre travail.

dosage de petites quantités de glucose. Application au sang et aux autres humeurs de l'organisme. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1927, **3**, 286.

16. Baudoin (A.) et Lewin (J.). — Dosage de petites quantités de mercure. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1927, **3**, 297.
17. Bauer (H.). — Détermination du mercure dans les composés organiques. *Deutch. Chem. Ges.*, 1921, **54**, 2079.
18. Beckers (W.). — Zum Quecksilbersnachweis im Harn. *Pharm. Zeitg.*, 1909, **54**, 987.
19. Beckurts et Nehring (P.). — Dosage du sublimé dans les pansements. *Pharm. Central.*, 1856, **30**, 179.
20. Bennet (C.-T.). — Dosage du mercure dans les combinaisons ammoniées et autres composés du mercure. *Pharm. Journ.*, 1900, 11.
21. Blomquist (A.). — Dosage du mercure dans l'air, la poussière, etc. de locaux où ce métal est fréquemment manipulé. Applications à l'hygiène. *Journ. Pharm. Chim.*, 1913, **8**, p. 8, 71, 112 et 167.
22. Bodnar (J.) et Szep (E.). — Ultramikromethode zur Bestimmung des Quecksilbers. *Biochem. Zeits.*, 1929, **205**, 219.
23. Booth (S.), Schreiber (E.) et Zwick (G.). — The sensitivity of the qualitative tests of mercury. A new method for the detection of mercury sensitive to one part in a billion. *Journ. Am. Chem. Soc.*, 1925, **47**, 2625.
24. Booth (S.), Schreiber (E.) et Zwick (G.). — The quantitative determination of mercury in the presence of organic matter. *Journ. Am. Chem. Soc.*, 1926, **48**, 1815.
25. Bordas (F.) et Bruère (S.). — Contribution à l'étude des phénomènes de la putréfaction. *C. R. Acad. Sciences*, 28 juin 1915; *C. R. Acad. Sciences*, 12 juillet 1915.
26. Bordas (F.) et Bruère (S.). — De l'action des ferments de l'urée dans la destruction de la matière organique. *C. R. Acad. Sciences*, 6 septembre 1915.
27. Borelli. — Osservazione sulla determinazione elettrolitica del mercurio. *Gazz. Chim. Ital.*, 1907, **37**, 425.
28. Bougault (J.) et Gros (R.). — Nouvelles applications analytiques du réactif de Nessler. Caractérisation des acétones. Dosage des aldéhydes. *Journ. Pharm. Chim.*, 1922, **26**, 5.
29. Bouilloux (G.). — Microréaction et microdosage de l'argent et du mercure. *Bull. Soc. Chim.*, 1940, **7**, 184.
30. Boundzynski (St.). — Aus dem Zinkpulver stammender Cadmiumspiegel bei der Untersuchung des Harns auf Quecksilber. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1893, **32**, 302.
31. Brasse (L.). — Dosage du mercure dans les urines. *C. R. Soc. Biol.*, 1887, **39**, 297.
32. Breteau (P.). — Méthode de destruction complète des matières organiques. *Bull. Soc. Chim.*, 1911, **9**, 615.

33. Breteau (P.). — Technique pour le dosage, dans les eaux, de divers poisons minéraux et alcaloïdiques. *Journ. Pharm. Chim.*, 1915, **12**, 72.
34. Briggs (H.-C.). — *Zeits. für Anorg. Chem.*, 1908, **56**, 260.
35. Brindle (H.) et Waterhouse. — Dosage volumétrique du mercure. *Quart. Journ. Pharm.*, 1935, **9**, 519.
36. Britton (H.) et Wilson (B.). — Action of ammonia on solution of potassium mercuric iodide and mercuric bromide, nitrate, sulfate and perchlorate. *Journ. Chem. Soc.*, 1933, 1045.
37. Broun (D.), Kayser (F.) et Sfiras (J.). — Dosage de petites quantités de mercure dans les liquides organiques et dans les tissus. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1930, **4**, 504.
38. Brugnatelli (E.). — Zum Nachweis kleinster Mengen Quecksilber in thierischen Flüssigkeiten. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1889, **28**, 752.
39. Bruylants. — *Ann. Pharm. Louvain*, 1902, 310.
40. Buchtala (H.). — Ueber das Verhalten des Quecksilbers gegenüber dem menschlichen und auch thierischen Organismus bei den üblichen therapeutischen Applikationsarten. Neue Methode für den quantitativen Nachweis des Quecksilbers im Harne und in Geweben. *Zeits. für Physiol. Chem.*, 1913, **83**, 249.
41. Burgi. — Ueber die Methoden der Quecksilberbestimmung im Urin. *Arch. Exp. Path. und Pharm.*, 1906, **54**, 439.
42. Byasson. — Recherche qualitative du mercure dans les liquides de l'économie. *Journ. Anat. et Physiol.*, 1872, **8**, 397.
43. Caillot et Corriol. — Sur une nouvelle combinaison du deuto-iodure de mercure et d'ammoniaque. *Journ. Pharm. Chim.*, 1823, **9**, 381.
44. Cambar (R.). — Caractérisation du mercure par formation d'un anneau d'iodure mercurique. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1939, 207.
45. Cambar (R.). — Microdosage du mercure dans les matières organiques. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1940, 21.
45 bis. Cambar (R.). — Dosage diaphanométrique de faibles quantités de mercure par la réaction de Nessler inversée. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1940, 112.
46. Carnot (A.). — Traité d'analyse de substances minérales. Dunod édit., Paris, 1898, 139.
47. Carracido. — *Anal. Fis. Quim.*, 1906, **4**, 314.
48. Cathelineau (H.). — Application de la méthode électrolytique (procédé de Riche) au dosage du mercure dans les liquides pathologiques. *Ann. Derm. et Syph.*, 1890, **3**, 545 et 972.
49. Cattelain (E.). — Sur la méthode de Vanino et Treubert

pour le dosage gravimétrique des sels mercuriques à l'état de chlorure mercureux. *Journ. Pharm. Chim.*, 1930, **11**, 580.

50. Cattelain (E.). — Nouvelle méthode de dosage du mercure dans le cyanure mercurique. *Journ. Pharm. Chim.*, 1930, **12**, 529.
51. Cazeneuve (P.). — Sur des combinaisons métalliques de la diphénylcarbazone. *C. R. Acad. Sciences*, 1900, **130**, 1478.
52. Cazeneuve (P.). — Sur des combinaisons organo-métalliques cuivreuses et mercureuses de la diphénylcarbazone. *C. R. Acad. Sciences*, 1900, **130**, 1561.
53. Cazeneuve (P.). — Sur la diphénylcarbazide comme réactif très sensible de quelques composés métalliques. *C. R. Acad. Sciences*, 1900, **131**, 346.
54. Chapuis (A.) — Précis de chimie toxicologique et physiologique. Baillère édit., Paris, 1897. Article mercure et composés, p. 211.
55. Chateau (H.). — Du dosage volumétrique de petites quantités de sublimé. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1920, **1**, 16.
56. Chateau (H.). — Dosage du mercure dans le papier au chlorure mercurique. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1921, 47.
57. Chiles (H.). — Direct nesslerisation of Kjeldahl digestion. *Journ. Am. Chem. Soc.*, 1928, **50**, 217.
58. Ciocalteu (V.) et M^lle^ Titei (C.). — Une nouvelle méthode de recherche du mercure dans l'organisme. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **112**, 621.
59. Colombier (L.). — Sur une méthode volumétrique de dosage du mercure. *Journ. Pharm. Chim.*, 1929, **10**, 15.
60. Costeanu (N.). — Recherches sur le pouvoir réducteur de l'hydrosulfite de sodium. *Bull. Fac. Sciences Cernauti*, 1937, **11**, 269.
61. Costeanu (N.). — Sur la recherche et le dosage de l'ammoniaque dans les eaux. *Journ. Pharm. Chim.*, 1937, **25**, 101.
62. Costeanu (N.). — Contribution à la recherche et au dosage microchimiques du mercure. *Mikroch. Acta*, 1938, **3**, 136.
63. Danet (R.). — Gamme étalon pour nesslérisation. *Journ. Pharm. Chim.*, 1932, **16**, 68.
64. Dawson (H.). — A method for investigation dissociation equilibra in solutions and its application to the study of aqueus potassium mercuri-iodique solutions. *Journ. Chem. Soc.*, 1909, **95**, 850.
65. Delaunay (A.). — Procédé de dosage des traces de mercure à l'état d'anneaux comparables d'iodure de mercure. *Ann. Falsifications*, 1932, 409.
66. De Meens. — *Bull. Soc. Chim. Belgique*, 1922, **31**, 302.

67. Denigès (G.). — Généralisation de la réaction de Nessler pour la recherche du mercure et des iodures. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1895, 354.
68. Denigès (G.). — Etude sur le dosage du mercure par l'iodure de potassium. Application au titrage pharmaceutique de ce sel. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1896, 27.
69. Denigès (G.). — Méthode générale pour le dosage du mercure sous une forme quelconque. Applications pharmaceutiques à l'essai des solutions, pommades et pilules mercurielles. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1896, 136.
70. Denigès (G.). — Nouveau mode de destruction intégrale des matières organiques. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1901, 225.
71. Denigès (G.). — Sur un dispositif simple pour la destruction intégrale des matières organiques. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1902, 366.
72. Denigès (G.). — Destruction des matières organiques par la méthode azoto-mangano-sulfurique. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1904, 289.
73. Denigès (G.). — Identification immédiate, par voie microchimique, des composés insolubles du mercure. Extension à des combinaisons insolubles. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1919, 65.
74. Denigès (G.). — Le purpurate de zinc, réactif de précipitation de l'ion mercurique. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1921, 3.
75. Denigès (G.). — Dosage de petites quantités de mercure par cyano-argentimétrie. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1921, 145.
76. Denigès (G.). — Sensibilisation de la réaction iodo-mercurique pour la recherche du mercuricum (mercure ++). *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1930, 207.
77. Denigès (G.). — Sur un papier réactif très sensible pour la recherche du mercure, de l'arsenic et de l'antimoine. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1931, **69**, 157; et *Journ. Pharm. Chim.*, 1932, **16**, 75.
78. Denigès (G.), Chelle (L.) et Labat (J.-A.). — Précis de chimie analytique. Maloine édit., Paris, 1930, 6e édition, tome **1**, p. 363.
79. Denis (P.). — Méthode d'analyse quantitative et qualitative du mercure au moyen de l'aluminium amalgamé. *Ann. Méd. Légale*, 1921, **1**, 348.
80. Devin (G.) et Jannasch (I.-P.). — Die Trennung des Quecksilbers von den Metallen der Schwefelwasserstoff Gruppe. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, 1898, **31**, 2377.
81. Dick (J.). — *Zeits. für Anal. Chem.*, 1929, **77**, 352.
82. Dohi (R.). — *Zeits. für Exp. Path. und Ther.*, 1909, **5**, 626.
83. Douris (R.). — Toxicologie moderne (identification du mer-

cure sur lame métallique). Vigot frères édit., Paris, 1935, p. 187.

84. Draggendorf (G.). — Manuel de toxicologie. Savy édit., Paris, 1886. Article mercure, p. 572.

85. Duccini (C.). — Su un nuovo metodo di determinazione quantitativa del mercurio allo stato metallico. *Gazz. Chim. Italiana*, 1913, **43**, 693.

86. Duret (P.). — Recherche, dosage et élimination du mercure dans les urines. *Journ. Pharm. Chim.*, 1918, 155; et *C. R. Soc. Biol.*, 1918, **81**, 737.

87. Duret (P.). — Nouvelle méthode de destruction des matières organiques. *C. R. Acad. Sciences*, 1918, **167**, 129.

88. Enoch (K.). — *Zeits. für Off. Chem.*, 1907, **13**, 307.

89. Eschbaum (F.). — Eine kolorimetrische Methode zur quantitativen Bestimmung von Quecksilber im Harn. *Pharm. Zeitg.*, 1902, **47**, 260.

90. Fabre (R.). — Etude du dosage du mercure dans les urines. *Journ. Pharm. Chim.*, 1920, **2**, 81.

91. Fabre (R.). — Leçons de toxicologie, toxiques minéraux (2e partie). Hermann & Cie édit., Paris, 1935. Article mercure, p. 1.

92. Fabre (R.). — La toxicologie moderne, ses buts, ses méthodes. Conférence Liége, novembre 1937 (*Trav. Fac. Liége*, 1938).

93. Farup (P.-I.). — Ueber eine einfache und genaue Methode der quantitativen Bestimmung von Quecksilber im Harn. *Arch. Exp. Path. und Pharm.*, 1901, **44**, 272.

94. Feigl et Neuber. — *Zeits. für Anal. Chem.*, 1922, **62**, 369.

95. Fischer. — *Zeits. für Anal. Chem.*, 1931, **71**, 465.

96. Fischer et Leopoldi (G.). — Dosage de petites quantités de mercure au moyen de la dithizone. *Ann. Chim. Anal.*, 1937, 19.

97. Fleury (P.) et Marque (J.). — Etude de l'action de l'iodomercurate de potassium en milieu alcalin sur les polyols et les corps voisins. Applications analytiques. *Journ. Pharm. Chim.*, 1929, **10**, 241.

98. Fleury (P.) et Marque (J.). — Technique pour le dosage du sucre sanguin par la méthode de Baudoin et Lewin. *Journ. Pharm. Chim.*, 1929, **10**, 364.

99. Fleury (P.) et Marque (J.). — Etude comparative de l'activité de quelques réactifs oxydants sur le mercure métallique, en vue de son dosage. *Journ. Pharm. Chim.*, 1930, **4**, 150.

100. François (M.). — Contribution à l'étude des iodures de mercure et de leurs dérivés ammoniés. *Thèse Sciences*, Paris, 1901, 64.

101. François (M.). — Nouveau procédé de dosage du mercure

par le zinc en limaille. *Journ. Pharm. Chim.*, 1918, 129.

102. François (M.). — Application de la méthode de dosage du mercure par le zinc en limaille aux composés organiques du mercure. *Journ. Pharm. Chim.*, 1919, 85.

103. François (M.). — Dosage du mercure dans les pilules mercurielles du Codex. *Journ. Pharm. Chim.*, 1921, **24**, 371.

104. François (M.). — *Ann. Chim.*, 1927, **8**, 341.

105. François (M.). — Préparation de l'iodure de mercurammonium $Hg_9I_6N_4$ à l'état cristallisé. *C. R. Acad. Sciences*, 1928, **186**, 1205.

106. François (M.). — Théorie des sels de mercurammonium (iodures). *Ann. de Chim.*, 1929, **11**, 22.

107. François (M.) et Blanc (L.-G.). — Méthode de préparation des iodomercurates d'alcaloïdes à l'état cristallisé. *Bull. Soc. Chim.*, 1922, **11**, 1208; et *Bull. Soc. Chim.*, 1922, **12**, 1304.

108. Frankland (B.-E.) et Armstrong (H.-E.). — *Journ. of Am. Chem. Soc.*, mars 1868, 77.

109. Franklin. — *Journ. of Am. Chem. Soc.*, 1905, **27**, 820; et *Journ. of Am. Chem. Soc.*, 1907, **29**, 35.

110. Fresenius (C.-R.). — Massanalytische Bestimmung des Quecksilbers. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1863, **2**, 381.

111. Fresenius (C.-R.). — Analyse quantitative, 6e éd., 1891, 271.

112. Furbringer (P.). — Quecksilbernachweis im Harn mittelst Messingwolle. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1878, **17**, 526.

113. Furman (N.-H.) et State (H.-M.). — Dosage du mercure. *Ind. Eng. Chem. Anal.*, 1936, **8**, 467.

114. Gadamer (J.). — *Lehrbuch der Chem. Tox.*, 1909, 111.

115. Garnier (L.). — Une cause d'erreur dans la recherche toxicologique des dérivés mercuriels. *Journ. Pharm. Chim.*, 1911, **3**, 13.

116. Gaudechon (H.). — Contribution à l'étude des composés du dimercuri-ammonium. *Ann. Chim. Phys.*, 1910, **22**, 145.

117. Gauthier (A.). — Destruction de la matière organique. *Bull. Soc. Chim.*, 1903, 642.

118. Gelman (I.) et Derviz (G.). — Sort des vapeurs de mercure et des composés mercuriels dans l'organisme. *Journ. Ind. Hyg. and Tox.*, 1937, **19**, 215.

119. Ghigliotto (C.). — Sur la solubilité du sulfure de mercure dans l'ammoniaque et son influence dans la recherche de l'arsenic et du mercure lui-même. *Ann. Méd. Légale*, 1923, 24.

120. Gillo (L.). — Etude expérimentale de la stabilité de la réaction de Nessler et ses applications au dosage photométrique de l'azote. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1939, **21**, 1117.

121. Glaser (F.) et Isembourg (A.). — Nachweis von Quecksilber im Harn. *Chem. Zeitg.*, 1910, **33**, 1258,

122. Golse (J.). — Utilisation de l'iodure de potassium à l'identification rapide du mercure dans le cyanure mercurique. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux,* 1928, 206.
123. Golse (J.). — Application de la réaction de Nessler à la caractérisation rapide de l'oxycyanure de mercure et à sa recherche dans le cyanure mercurique. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux,* 1928, 209.
124. Golse (J.) et Jean (M.). — Méthode très sensible de recherche et de dosage diaphanométrique de très petites quantités de mercure. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux,* 1931, 168.
125. Gros (R.). — Sur quelques applications du réactif de Nessler. *Thèse Pharmacie,* Paris, 1924.
126. Guigues (P.). — Intoxication par le mercure. *Journ. Pharm. Chim.,* 1901, **13,** 454.
127. Guzmann (J.) et Poch. — Electro-analyse du mercure sans électrode de platine. *An. Soc. Esp. Fis. y Quim.,* 1918, **16,** 742.
128. Guzmann (J.) et Raneano (A.). — Macroanalyse du Cobalt, Zinc, Cadmium, Argent et Mercure. *An. Soc. Esp. Fis. y Quim.,* 1933, **3,** 348.
129. Heederick (P.-E.). — *Pharm. Weekblad,* 1928, **65,** 861.
130. Hallopeau (H.). — Du mercure. Action physiologique et thérapeutique. *Thèse Agrégation Médecine,* Paris, 1878.
131. Heinzelmann. — Zur kolorimetrischen Bestimmung des Quecksilbers im Harn. *Chem. Zeitg.,* 1911, **35,** 721.
132. Hempel. — Une méthode de dosage du mercure. *Repert. de Chim. pure,* 1859, 60 et 407.
133. Hœhnel. — Nachweis des Quecksilbers im Harn. *Pharm. Zeitg.,* 1900, **45,** 126.
134. Howard et Bernard. — *Pharm. Journ.,* 1904, 88.
135. Igevsky et Radsvitsky. — Sur le dosage des petites quantités de mercure en présence de substances organiques. *Journ. Soc. Phys. Chim. Russe,* 1895, **27,** 254.
136. Jacquemain (R.) et M[lle] Devillers (G.). — Note sur le dosage du mercure dans les composés organiques. *Bull. Soc. Chim.,* 1938, **10,** 1338.
137. Jaenecke. — Zum Nachweis und zur Bestimmung des Quecksilbers in ganz geringen Mengen. *Zeits. für Anal. Chem.,* 1904, **43,** 547.
138. James (G.) et Fife (H.). — Détermination de petites quantités de mercure en présence de cuivre et de zinc. *Analyst.,* 1938, **63,** 650.
139. Jamieson. — *Journ. Ind. Eng. Chem.,* 1914, **11,** 296.
140. Jean (M.). — Note sur la réduction des sels de mercure par le formol et par l'eau oxygénée. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux,* 1929, 233.
141. Jean (M.). — Note sur la réduction des sels de mercure par

le chlorure d'étain II. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1929, 239.

142. Jean (M.). — Note sur une méthode de précipitation et de dosage de petites quantités de mercure. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1930, 102.

143. Jean (M.). — Note sur la réduction des sels de mercure II au moyen de l'acide hypophosphoreux. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1930, 239.

144. Jean (M.). — Méthodes de dosage de petites quantités de mercure. Application à l'analyse toxicologique. *Thèse Pharmacie*, Bordeaux, 1931.

145. Jean (M.). — Méthode de dosage de petites quantités de mercure. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1931, 178.

146. Jolles (A.). — Ueber eine schnelle und exakte Methode zum Nachweis von Quecksilber im Harn. *Arch. Exp. Path. und Pharm.*, 1900, **44**, 159.

147. Jolles (A.). — Ueber eine einfache empfindliche Methode zum qualitativen und quantitativen Nachweis von Quecksilber im Harn. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1903, **42**, 716.

148. Jonesco-Matiu (A.-L.). — Nouvelle méthode de dosage volumétrique : la mercurimétrie. *Journ. Pharm. Chim.*, 1926, **4**, 533.

149. Jonesco-Matiu (A.-L.) et M^me^ Popesco. — Dosage de quelques médicaments. *Journ. Pharm. Chim.*, 1929, **9**, 575.

150. Jungfleisch (E.). — Manipulations de chimie. Baillère édit., Paris, 1893. Article mercure, p. 920.

151. Kahane. — Destruction de quantités importantes de matières organiques au moyen de la méthode perchlorique. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1932, **2**, 294.

152. Kendall. — *Journ. of Am. Chem. Soc.*, 1917, **11**, 236.

153. Kerbosch (M.). — Die Zerstörung der organischen Substanzen. *Arch. der Pharm.*, 1908, **246**, 617.

154. Klein (J.). — Ueber den Nachweis des Quecksilbers als Oxydimercuriammoniumjodid. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1890, **29**, 186.

155. Klotz. — Zur quantitativen Bestimmung des Quecksilbers im Harn. *Zeits. für Phys. Chem.*, 1914, **92**, 286.

156. Knud O Moller. — Zur quantitativen Bestimmung kleiner Quecksilbermengen in organischen Substanzen. *Biochem. Zeits.*, 1930, **223**, 379.

157. Kohn-Abrest (E.). — Dosage des anneaux de biiodure de mercure. *Ann. Méd. Légale*, 1923, 444.

158. Kolb (A.). — Ueber die Reduktion der Quecksilbersalze durch Wasserstoff-superoxyd. *Chem. Zeitg.*, 1901, **25**, 21.

159. Kolb (A.) et Feldhofen (A.). — Bestimmung des Quecksilbers durch Reduktion des Quecksilberchlorids zu Chlorür mit Wasserstoffperoxyd. *Zeits. für Ang. Chem.*, 1907, **32**, 1977,

160. Korenmann (I.-M.). —Identification microchimique des sels de mercure et de quelques métaux lourds. *Pharm. Central.*, 1933, **74,** 54.

161. Labat (J.-A.). — L'hydrosulfite sodico-zincique, réactif de quelques métaux. Son emploi en analyse. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux,* 1906, 164.

162. Labat (J.-A.). — Manuel opératoire des travaux pratiques de toxicologie. Drouillard édit., Bordeaux, 1935, p. 23.

163. Labat (J.-A.). — Aide-mémoire de toxicologie. Dactylographié par M^lle^ Lahitte. Bordeaux, 1939. Article mercure, t. **1,** 38.

164. Laborde. — Dosage volumétrique du mercure. *Ann. Chim. Anal.,* 1898, 405.

165. Lambardo (C.). — Recherche prompte et facile du mercure dans l'urine par voie microscopique. *Journ. Pharm. Chim.,* 1908, **27,** 587.

166. Langer (A.). — Les complexes de l'acridine en micro-analyse. *Mikrochem.,* 1938, **25,** 71.

167. Laqueur (A.). — Zum Quecksilbernachweis im Urin. *Charite Annalen,* 1902, **26,** 501.

168. Lecco (M.-T.). — Ueber den Nachweis von Quecksilber und Quecksilberverbindungen in toxikologischen Fällen. *Zeits. für Anal. Chem.,* 1910, **49,** 283.

169. Lederer (E.). — L'adsorption chromatographique. *Bull. Soc. Chim.,* 1939, **6,** 897.

170. Lehmann (V.). — Détermination du plomb, de l'argent et du mercure dans les intoxications chez les animaux. *Zeits. für Phys. Chem.,* 1900, **6,** 1.

171. Lehmann (V.). — Nachweis des Quecksilbers im Harn. *Zeits. für Phys. Chem.,* 1905, **7,** 362.

172. Lemoult (P.). — Sur un réactif des phosphure, arséniure et antimoniure d'hydrogène. *C. R. Acad. Sciences,* 1904, **139,** 478.

173. Lewin (L.). — Traité de toxicologie. Doin édit., Paris, 1903. Article mercure, p. 286.

174. Liversedge. — A rapid method for the estimation of mercuric salts in aqueous solution. *The Analyst,* 1908, **33,** 217.

175. Lomholt (S.-V.) et Christiansen (J.-A.). — Bestimmung kleiner Mengen Quecksilber in organischen Substanzen. *Biochem. Zeits.,* 1913, **55,** 216.

176. Lomholt (S.-V.) et Christiansen (J.-A.). — Bestimmung kleiner Mengen Quecksilber in organischen Substanzen. *Biochem. Zeits.,* 1917, **81,** 356.

177. Loho (R.). — Nouvelle réaction microcristalline pour l'identification du cation Hg +. *Anal. Farm. Bioquim.,* 1936, **7,** 1.

178. Ludwig (E.). — Eine neue Methode zum Nachweis von Queck-

silber in thierischen Substanzen. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1878, **17**, 395.

179. Ludwig (E.). — Die Bestimmung des Quecksilbers in Organen. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1891, **30**, 654.

180. Lumière (A.-L.) et Seyewetz (A.). — Altération et conservation de l'hydrosulfite de sodium. *Bull. Soc. Chim.*, 1905, **33**, 920.

181. Lumière (A.-L.) et Seyewetz (A.). — Sur l'altération et la conservation de l'hydrosulfite de soude anhydre en poudre ou en solution aqueuse. *Bull. Soc. Chim.*, 1905, **33**, 931.

182. Magnin. — *Chem. Zeitg.*, 1925, 2717.

183. Mahr (C.). — Des combinaisons complexes minérales en chimie analytique. Recherche et dosage du mercure. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1936, **104**, 241.

184. Maingard (J.). — Contribution à la mise au point d'une méthode de recherche toxicologique du mercure. *Ann. Méd. Légale*, 1932, 17.

185. Malkes (J.). — Zur quantitativen Bestimmung des Quecksilbers im Harn. *Chem. Zeitg.*, 1900, **24**, 816.

186. Maricq. — *Bull. Soc. Chim. Belgique*, 1929, **11**, 265.

187. Martini (A.). — Réactions microchimiques de l'ion mercureux. *Mikrochim. Acta*, 1937, **2**, 296.

188. Martini (A.) et Berisso (B.). — Sur une recherche microchimique du mercure dans l'analyse des denrées alimentaires et dans l'analyse toxicologique. *Mikrochem.*, 1935, **16**, 226.

189. Mayençon et Bergeret. — Moyen chimique de reconnaître le mercure dans les excrétions. *Journ. Anat. et Physiol.*, 1873, **9**, 81.

190. Mayer (A.). — Versuche über den Nachweis des Quecksilbers im Harn. *Med. Jahrb.*, 1877, 1.

191. Mayer (A.). — Ueber den Nachweis des Quecksilbers im Harn. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1878, **17**, 402.

192. Meillère (G.). — Dosage du mercure dans les solutions antiseptiques à base de chlorure, d'iodure et de cyanure de mercure. *Journ. Pharm. Chim.*, 1901, **14**, 356.

193. Meillère (G.). — Destruction des matières organiques pour la recherche du phosphore, de l'arsenic et des métaux toxiques. *Journ. Pharm. Chim.*, 1902, **15**, 97.

194. Meillère (G.). — Recherche et dosage électrolytique du plomb. Applications diverses. *Journ. Pharm. Chim.*, 1902, **16**, 465.

195. Merget (A.). — Recherche du mercure dans les sécrétions animales. *Journ. Pharm. Chim.*, 1889, **19**, 444.

196. Merget (A.). — Nachweis von Quecksilber in thierischen Flüssigkeiten. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1890, **29**, 113.

197. Merget (A.). — Mercure. Action physiologique, toxique et thérapeutique. Féret & fils édit., Bordeaux, 1894.

198. Michalski (E.). — Nouvelle méthode électrométrique de dosage des sels mercureux. *Roczniki Chem.*, 1937, **17**, 83.
199. Michelon (E.). — Histoire pharmacotechnique et pharmacologique du mercure à travers les siècles. *Thèse Pharmacie*, Bordeaux, 1908.
200. Mihaeloff (M.-S.). — Un rapide procédé de détermination des intoxications par le mercure, l'arsenic et le plomb. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1937, **19**, 757.
201. Millon (E.). — Nouveau moyen de détruire les matières organiques et d'en isoler la partie minérale. *C. R. Acad. Sciences*, 1864, **59**, 195.
202. Montequi Diaz de Plaza (R.). — Le mercurisulfocyanate cuivrique zincique et ses applications analytiques. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1923, 76.
203. Moore (W.-C.). — On the qualitative detection of Quicksilver by the method of Klein. *Journ. Am. Chem. Soc.*, 1911, **33**, 1117.
204. Moser et Niessner. — *Zeits. für Anal. Chem.*, 1924, **64**, 240.
205. Muller (J.-A.). — Sur le dosage volumétrique du mercure dans ses minerais. *Bull. Soc. Chim.*, 1907, **1**, 1169.
206. Nagase (Y.) et Tada (M.). — Dosage gravimétrique et titrimétrique du sublimé par la méthode au sulfure de sodium. *Journ. Pharm. Soc. Japan*, 1937, **57**, 21.
207. Namias (R.). — Determinazione volumetrica del mercurio. *Gazz. Chim. Italiana*, 1891, **21**, 361.
208. Naude (S.). — Contribution to the knowledge of Nessler's reagent. *Zeits. Physik. Chem.*, 1927, **125**, 98.
209. Nega. — Zum Nachweis von Quecksilber im Urin. *Ber. Klin. Woch.*, 1884, **21**, 298, 359 et 439.
210. Nessler (J.). — Verhalten des Quecksilberjodids zu Ammoniak. *Med. Jahresber*, 1856, 409; et *Chem. Central.*, 1856, **1**, 529.
211. Nessler (J.). — Ueber Bestimmung des Ammoniaks und der Salpetersäure in sehr verdünnten Lösungen. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1868, **7**, 415.
212. Nichols (M.) et Willitz (C.). — Reactions of Nessler's solutions. *Journ. Am. Chem. Soc.*, 1934, **56**, 769.
213. Oddo (B.). — L'impiego della difenilcarbazide simmetrica in analisi volumetrica. Dosaggio del mercurio nei suoi sali al minimo. *Gazz. Chim. Ital.*, 1909, **39**, 666.
214. Ogier (J.) et Kohn-Abrest (E.). — Traité de chimie toxicologique. Destruction des matières organiques par le chlore, p. 475.
215. Ogier (J.) et Kohn-Abrest (E.). — Traité de chimie toxicologique. Doin édit., Paris, 1924. Article mercure, t. **1**, p. 642.

216. Oppenheim (M.). — Zum Nachweis des Quecksilbers im Harn. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1903, **42**, 431.
217. Orlenko (A.-F.) et Fessenko (N.-G.). — Au sujet de l'emploi de l'acide picrique dans l'analyse microchimique quantitative. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1936, **107**, 411.
218. Pagel (M.). — Procédé de destruction des matières organiques par le chlorure de chromyle. Son application en toxicologie. *Union Pharm.*, juillet 1900, 269.
219. Palme (H.). — Eine Methode zur electrolytischen Bestimmung von Quecksilber im Harn. *Zeits. für Physiol. Chem.*, 1914, **89**, 345.
220. Parravano (N.) et Pasta (A.). — Sopra alcuni bicromati di metalli bivalenti con le basi organiche. *Gazz. Chim. Italiana*, 1907, **37**, 252.
221. Perkin. — *Trans. Faraday Soc.*, 1909, **5**, 45.
222. Personne (J.). — Mémoire sur le dosage du mercure par les volumes à l'aide de liqueurs titrées. *C. R. Acad. Sciences*, 1863, **56**, 951; et *Bull. Soc. Chim.*, 1863, 274.
223. Pesci (L.). — Sopra alcune nueve combinazioni ammoniacali del mercurio. *Gazz. Chim. Ital.*, 1889, **19**, 509.
224. Pesci (L.). — Ricerche sopra i cosidetti composti ammoniacali del mercurio. *Gazz. Chim. Ital.*, 1890, **20**, 485.
225. Pierpaoli (C.). — Sur les causes des pertes en mercure dans la destruction de la matière organique d'après Fresenius et Babo, et la purification du sulfure de mercure. *Boll. Chim. Farm.*, 1902, **41**, 561.
226. Pillot (A.). — Histoire thérapeutique du mercure et de ses composés. *Thèse Médecine*, Paris, 1910.
227. Pina de Rubies (S.) et Amat-Bargues (M.). — Raies analytiques et quantitatives de quelques métaux lourds. *Zeits. Anorg. Chem.*, 1933, **215**, 205.
228. Pinkus (A.) et Katzenstein (M.). — Sur le dosage du mercure à l'aide du Cupferron. *Bull. Soc. Chim. Belge*, 1930, **39**, 179.
229. Pollet (L.). — Encyclopédie médico-chirurgicale, 1937. Article mercure, T. 16003.
230. Polonowski (M.-M.) et Cappelacre (J.). — Silicotungstates et iodomercurates de génalcaloïdes. Application au dosage de ces bases. *Journ. Pharm. Chim.*, 1931, **14**, 328.
231. Pouchet (G.). — Destruction des matières organiques par l'acide sulfurique et le sulfate de potassium. *C. R. Acad. Sciences*, 1881, **92**, 252.
232. Pouchet (G.). — Traité de toxicologie. Doin édit., Paris, 1903, p. 302.
233. Procter et Seymour (J.). — Dosage du mercure. *Journ. Soc. Chem. Ind.*, 1911, **30**, 404.
234. Raaschou (A.). — Eine mikrochemische Quecksilberbestimmungs Methode. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1910, **49**, 172.

235. Racinski (B.). — Destruction de la substance organique par le perhydrol dans l'analyse toxicologique. *Journ. Pharm. Chim.*, 1931, **13,** 543.
236. Rammelsberg. — *Journ. Prakt. Chem.*, 1888, **38,** 588.
237. Rangier et M^lle^ Rabussier (H.). — Microdosage simple et spécifique du mercure dans les milieux biologiques. *Mém. Soc. Biol.*, 1935, **119,** 1052.
238. Rauscher (W.-H.). — L'éthanolamine dans le dosage du mercure. *Journ. Ind. Eng. Chem.*, 1938, **10,** 331.
239. Reimers (F.). — Die Bestimmung von Quecksilber in pharmazeutischen Präparaten. *Arch. der Pharm.*, 1934, **272,** 546.
240. Richards (J.-W.) et Singer. — On a method for determinating of small quantities of Quicksilver. *Journ. Am. Chem. Soc.*, 1904, **31,** 300.
241. Robertson (P.-W.). — Dosage volumétrique du mercure. *Chem. News*, 1907, **95,** 253; et *Bull. Soc. Chim.*, 1907, **2,** 1460.
242. Robinson (R.). — *Analyst*, 1929, **54,** 145.
243. Rojahn (C.-A.) et Wieder (H.). — Ueber die Grösse des Kolloidanteils in homöopathischen Verreibungen. *Arch. der Pharm.*, 1934, **272,** 210.
244. Rose. — *Poggend. Ann.*, 1860, **110,** 529 et 546.
245. Rosendahl. — *Chem. Zeitg.*, 1926, 73.
246. Rosenthaler (L.). — Petites contributions microchimiques. *Mikrochem.*, 1937, **23,** 194.
247. Rupp (E.). — Ueber die Quecksilberbestimmung im offizinellen Hydrargyrum salicylicum. *Arch. der Pharm.*, 1901, 114.
248. Rupp (E.). — Dosage du mercure par titrage au sulfocyanate. *Chem. Zeitg.*, 1908, **32,** 1077.
249. Rupp (E.) et Krauss. — Ueber eine titrimetrische Methode der Quecksilberbestimmung. *Arch. der Pharm.*, 1905, **243,** 300.
250. Rupp (E.) et Lehmann (V.). — Analyse totale du cyanure de mercure. *Journ. Pharm. Chim.*, 1908, **247,** 445.
251. Rupp (E.) et Noll (Ph.). — Ueber die Bestimmung des Quecksilbers in organischen Quecksilberverbindungen. *Arch. der Pharm.*, 1905, **243,** 300.
252. Rutgers (J.-J.). — Microdosage du mercure dans les composés organiques. *C. R. Acad. Sciences*, 1930, **190,** 746.
253. Safa Kateb Ahmed. — Procédés de destruction des matières organiques en toxicologie. *Thèse Médecine*, Nancy, 1924.
254. Sagastume (C.-A.) et Oliva (V.). — L'urobiline dans l'identification de traces de cuivre et de mercure. *Rev. Fac. Cienc. Quim. La Plata*, 1937, **12,** 43.

255. Salkowski (E.). — Ueber den Nachweis von Quecksilber im Harn. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1911, **72**, 387.
256. Sandin (R.-B.) et Morgolis (E.-T.). — Dosage du mercure dans ses composés organiques iodés. *Ind. Eng. Chem. Anal.*, 1935, **7**, 293; et *Journ. Pharm. Chim.*, 1937, 460.
257. Sannié (C.) et Poremski (V.). — Dosage de très faibles quantités de Ni, Zn, Pb et Hg par microélectrolyse et spectrographie. *Bull. Soc. Chim.*, 1939, **6**, 1401.
258. Sartori. — *Chem. Zeitg.*, 1924, **48**, 141.
259. Schillbert (A.-J.). — Recherche de minimes quantités de mercure dans les sécrétions organiques après le traitement mercuriel. *Journ. Pharm. Chim.*, 1913, **8**, 72.
260. Schneider. — *Sitz. math. Naturw. Klasse Kais. Akad. Wiss.*, 1860, **40**, 239.
261. Schoofs (F.). — Cours de chimie toxicologique. Trousson-Evrard édit., Liége, 1936, t. **3**, 371.
262. Schulek (E.) et Floderer (St.). — Dosage du mercure dans les préparations mercurielles. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1934, **96**, 388.
263. Schumacher (L.) et Yung (W.-L.). — Eine einfache und zuverlässige Methode zur quantitativen Bestimmung des Quecksilbers im Harn. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1900, **39**, 12.
264. Schumacher (L.) et Yung (W.-L.). — Eine klinische Methode zur Quecksilberbestimmung im Harn. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1902, **41**, 461.
265. Schumm (O.). — Ueber die Bestimmung des Quecksilbers in Organen. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1905. **44**, 73.
266. Scott (A.-W.). — Adaptation of the diphenyl-carbazide test for mercury to the scheme of qualitative analysis. *Journ. Am. Chem. Soc.*, 1929, **51**, 3351.
267. Seguy (E.). — Code universel des couleurs. P. Lechevalier édit., Paris, 1936. Planches XIV et XV.
268. Siebert (C.). — Ueber die Bestimmung des Quecksilbers im Harn und Fäzes. *Biochem. Zeits.*, 1910, **25**, 328.
269. Sigalas (C.). — Procédé de Merget pour la recherche du mercure. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1898, 52.
270. Sigalas (C.) et Dupouy (R.). — Sur l'élimination du mercure par la glande mammaire. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1900, 237.
271. Silberrad (O.) et Phillips (H.-A.). — Les picrates métalliques. *Chem. Soc.*, 1908, 474; et *Bull. Soc. Chim.*, 1908, **6**, 345.
272. Singh (M.). — Diméthylamino et diéthylamino-phénylïmino-camphre, réactifs du mercure. *Journ. Ind. Chem. Soc.*, 1938, **15**, 401.
273. Spacu (G.) et Dick (J.). — Eine neue Schnellmethode zur

Bestimmung des Quecksilbers. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1929, **76**, 273.

274. Spacu (G.) et Margulescu. — Nouvelle méthode pour le dosage potentiométrique des sels mercuriques. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1934, **96**, 109.

275. Spacu (G.) et Spacu (P.). — Nouvelle méthode de dosage gravimétrique et volumétrique du mercure. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1934, **96**, 30.

276. Spacu (G.) et Spacu (P.). — Nouvelle méthode de dosage potentiométrique des sels mercureux. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1934, **96**, 188.

277. Spacu (G.) et Suciu (G.). — Eine neue Schnellmethode zur Bestimmung des Quecksilbers. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1929, **77**, 334.

278. Spacu (G.) et Suciu (G.). — Eine neue Schnellmethode zur mikrochemischen Bestimmung des Quecksilbers. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1929, **78**, 244.

279. Spitzer (L.). — La détermination du mercure au moyen de l'acide formique. *Ann. Chim. Appl.*, 1937, **27**, 566.

280. Ssinjakowa (S.-J.). — Détermination de petites quantités de mercure. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1935, **100**, 190.

281. Stich (C.). — Zum Quecksilbernachweis im Harn nach Almen. *Pharm. Zeitg.*, 1909, **54**, 833.

282. Stock (A.). — La détermination microanalytique du mercure et son utilisation dans le domaine de l'hygiène et de la thérapeutique. *Chim. e Ind.*, 1938, **20**, 362.

283. Stock (A.) et Cucuel. — La détermination de la teneur en mercure de l'air. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, 1934, **67**, 122.

284. Stock (A.) et Lux (H.). — *Zeits. Angew. Chem.*, 1931, **44**, 200.

285. Stock (A.) et Neuenschwander (N.). — Analyse microquantitative du mercure. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, 1938, **71**, 550.

286. Stock (A.) et Polland. — *Zeits. Angew. Chem.*, 1926, **39**, 791.

287. Stock (A.). et Zimmermann. — *Zeits. Angew. Chem.*, 1929, **42**, 429.

288. Strzyzowski. — Méthode simple de recherche du mercure. *Paris Médical*, novembre 1934.

289. Stschigol (M.). — Réaction de séparation de l'ion mercure. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1934, **96**, 328.

290. Stschigol (M.). — Nouvelle méthode de dosage volumétrique du mercure. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1934, **96**, 330.

291. Tananaeff (N.-A.). — Recherche de petites quantités de mercure. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1934, **98**, 331.

292. Tananaeff (N.-A.) et Junitzkaja (N.-W.). — Recherche du mercure. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1934, **98**, 334.

293. Thilenino et Winzer. — *Zeits. Angew. Chem.*, 1929, **42**, 284.
294. Tiffeneau (M.). — Dictionnaire de physiologie de Ch. Richet, 1928. Article mercure, t. **10**, 682 et 684.
295. Tiffeneau (M.). — Dictionnaire de physiologie de Ch. Richet. Félix Alcan édit., Paris, 1928. Article Mercure, t. **10**, 662.
296. Tourneux. — Chimie minérale de Pascal et Baud. Théorie des complexes mercuri-ammoniés. T. **8**, 1128.
297. Treadwell (E.-P.). — Chimie analytique. Dunod édit., Paris, 1910, t. **1**, 55.
298. Vanino et Treubert. — Dosage pondéral du mercure. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, 1897, **30**, 2808.
299. Verdino. — *Mikrochemie*, 1928, **6**, 5.
300. Vignon (L.). — Expériences sur la stabilité et la conservation des solutions étendues de sublimé. *C. R. Acad. Sciences*, 1893, **116**, 584.
301. Villiers (A.). — Destruction des matières organiques en toxicologie. *Journ. Pharm. Chim.*, 1897, **6**, 58.
302. Vitali (D.). — Recherche du mercure dans les intoxications. *Chem. Zeitg.*, 1896, **20**, 517.
303. Vitali (D.). — Zur Ausmittelung des Quecksilbers. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1897, **36**, 212.
304. Vitte (G.). — Méthode permettant la recherche et le dosage de faibles quantités de mercure dans les milieux organiques. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1930, **4**, 510.
305. Vitte (G.). — Contribution à l'étude de l'hydrargyrum cum creta et à l'étude toxicologique du mercure. *Thèse Pharmacie*, Bordeaux, 1930.
306. Vivario et Wagenaar. — *Zeits. für Anal. Chem.*, 1927, **67**, 298.
307. Votocek (E.) et Kasparek. — Titrage de l'ion mercurique par l'ion chlore. Son application à l'analyse du cinabre et des dérivés du mercure. *Bull. Soc. Chim.*, janvier 1923, 110.
308. Vournasos. — De l'action réductrice des formiates sur certains composés minéraux. *C. R. Acad. Sciences*, 1910, **150**, 922.
309. Werder (J.). — Dosage du mercure dans l'urine. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1900, **39**, 358.
310. Winkler. — *Zeits. für Anal. Chem.*, 1924, **64**, 262.
311. Winternitz (R.). — Zur quantitativen Bestimmung von Quecksilber im Harn. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1889, **28**, 753.
312. Wolff (C.-H.). — Recherche électrolytique du mercure dans l'urine. *Zeits. für Ang. Chem.*, 1888, **10**, 294.
313. Wolff (A.) et Nega (J.). — Sur la meilleure méthode de recherche de quantités minimes de mercure dans l'urine. *Deutsch. Med. Woch.*, 1886, **15**, 256.

314. Wolff (A.) et Nega (J.). — Ueber den Nachweis von Quecksilber im Harn. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1887, **26**, 116.
315. Wurtz (A.-D.). — Dictionnaire de chimie pure et appliquée. Hachette édit., Paris, 1873, t. **2**, 360.
316. Young (A.-G.) et Taylor (F.-H.). — Dosage de petites quantités de mercure dans les liquides organiques et les tissus. *Journ. Biol. Chem.*, 1929, **84**, 377.
317. Zenghelis (C.). — Zum Nachweis und zur Bestimmung des Quecksilbers in ganz geringen Mengen. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1904, **43**, 544.
318. Zunz (E.). — Eléments de Pharmacodynamie générale. Masson édit., Paris, 1930, 194.

SECONDE PARTIE

319. Achard (Ch.), Verne (J.), Bariety (M.) et Hadjigeorges (E). — Action du Neptal sur l'équilibre lipidique et les graisses du rein chez le chien. *Presse Médicale*, janvier 1934, 71.
320. Almkvist (J.). — Etudes expérimentales sur la localisation du mercure dans le cas d'intoxication mercurielle. *Semaine Médicale*, 1904, **5**, 38.
320 bis. Almkvist (J.). — Beiträge zur Kenntniss der Ausscheidung des Quecksilbers insbesondere durch den Magen-Darm-Kanal. *Arch. für Exp. Path. und Pharm.*, 1918, **82**, 221.
321. Ambard (L.). — Diurèse par les sels mercuriels. *Arch. Mal. des Reins*, 1923, n° 4, 470.
322. Arnozan. — Les abcès de fixation. *Journ. Méd. Bordeaux*, mars 1901.
323. Bacotesco. — *Bull. Farm. Chim. Romania*, 1905, 4.
324. Baldoni (A.). — Affinite elettiva del mercurio per i leucocite. *Bull. Acad. Med. Roma*, 1905, **31**, 54.
325. Baltaceano (G.) et Vasiliu (C.). — A propos de la vésicule biliaire et des sels de mercure. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, 165.
326. Barthe (L.). — Toxicologie chimique. Vigot frères édit., Paris, 1918, p. 234.
327. Barthe (L.) et Mongour (Ch.). — Quelques considérations sur l'intoxication aiguë par le mercure. *Journ. Méd. Bordeaux*, janvier 1906, 64.
328. Belitrandi (L.). — Contribution à l'étude clinique d'un nouveau diurétique mercuriel : le Neptal. *Thèse Médecine*, Bordeaux, 1928.
329. Blum (L.) et Carlier (P.). — De l'emploi des diurétiques mercuriels. *Presse Médicale*, mars 1928, 353.

330. Blum (L.) et Schwab (H.). — Action diurétique des composés mercuriels. *Presse Médicale*, 1922, n° 46, 506.
331. Bouyoucos. — Sur le mécanisme de la diurèse provoquée par les composés mercuriels organiques du type Neptal ou Salyrgan. *Presse Médicale*, 1935, n° 12, 221.
332. Bouyoucos. — La chlorurie, l'hydrurie, la chlorémie et l'hydrémie au cours de la diurèse par les sels organiques mercuriels. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, n° 11, 1170.
333. Bouyoucos. — Influence du Neptal sur l'imbibition du muscle gastrocnémien de la grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, n° 11, 1173.
334. Brandino (G.). — *Studi Sassari;* 1927, **5**, 85.
335. Brasse (L.) et Wirth. — Altérations produites par le mercure dans les fonctions des organes qui servent à son élimination. *C. R. Soc. Biol.*, 1887, **3**, 774.
336. Brock (J.). — Ueber das Auftreten hämorrhagischer Kolitis als einzige Störung nach Novasurolinjektion. *Klin. Woch.*, 1922, **1**, 1051.
337. Broquin-Lacombe (L.). — Contribution à l'étude de l'intoxication aiguë par le chlorure mercurique. *Thèse Médecine*, Paris, 1906.
338. Brunn (F.). — Zur Wirkung des Novasurols als diureticum. *Münch. Med. Woch.*, 1921, **58**, 1554.
339. Bruntz (L.). — Le leucocyte éliminateur en physiologie et en pathologie. *Thèse Médecine*, Nancy, 1911.
340. Bürgi. — Quecksilberausscheidung durch die Nieren. *Arch. für Derm. und Syph.*, 1906, **69**, n° 1 et 2.
341. Cambar (R.). — Dispositif assurant le lavage des pièces histologiques. *P.-V. Soc. Linnéenne Bordeaux*, juillet 1940.
342. Cambar (R.). — Recherche dans les matières organiques de dérivés de la fluorescéine utilisés en thérapeutique. *Journ. Méd. Bordeaux*, août 1940, 431.
343. Carles (P.). — Les abcès de fixation. *Thèse Médecine*, Bordeaux, 1902.
344. Castagnou (R.). — Etude toxicologique, physiologique et histophysiologique de l'hémoglobine en solution administrée à dose thérapeutique par voie veineuse à des chiens en état d'anémie aiguë par saignée. *Thèse Pharmacie*, Bordeaux, 1939.
345. Castaigne (J.) et Rathery (F.). — Lésions des tubes contournés du rein dans l'intoxication aiguë expérimentale par le sublimé. *C. R. Soc. Biol.*, 1908, **64**, 58.
346. Cathelineau (H.). — Recherches expérimentales sur le bichlorure de mercure. Action toxicologique et physiologique. *Thèse Médecine*, Paris, 1892.
347. Chabanier, M^lle^ Lebert et Lumière. — Analyse de l'action du 440 B : Neptal. *Presse Médicale*, janvier 1928, 55.

348. Chabrol (E.), Charonnat (R.), Maximin (M.), Porin (J.) et Bocquentin (A.). — Recherches expérimentales sur l'activité cholérétique du Neptal. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **3**, 991.

349. Charrin et Roger (G.-H.). — Les lésions intestinales dues à l'action du sublimé. *C. R. Soc. Biol.*, 1886, **3**, 359.

350. Chassevant (A.). — Dictionnaire de Physiologie de Ch. Richet. Félix Alcan édit., Paris, 1900. Article Acide cyanhydrique, t. **4**, p. 640.

351. Chauffard. — Néphrite par le sublimé. *Semaine Médicale*, 1905, 13.

352. Chelle (L.). — Recherche et dosage d'acide sulfocyanique dans un milieu complexe. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1919, 150.

353. Chelle (L.). — Recherche de l'acide cyanhydrique dans un cas d'empoisonnement. Sa transformation *post-mortem* en acide sulfocyanique. *C. R. Acad. Sciences*, 1919, **18**, 852.

354. Chelle (L.). — Sur la transformation d'acide cyanhydrique en acide sulfocyanique au cours de la putréfaction cadavérique. Expérience *in vitro*. *C. R. Acad. Sciences*, 1919, **17**, 426.

355. Chelle (L.). — Recherche et dosage de l'acide sulfocyanique. Contribution à la toxicologie de l'acide cyanhydrique. Découverte et démonstration de sa transformation *post-mortem* en acide sulfocyanique. *Thèse Pharmacie*, Bordeaux, 1919.

356. Chelle (L.). — Introduction à la recherche toxicologique de l'acide cyanhydrique. Etude de la disparition de ce toxique au cours de la putréfaction cadavérique. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1919, 213.

357. Chelle (L.). — Sur la caractérisation des traces d'acide cyanhydrique. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1919, 70.

358. Chelle (L.). — Recherche et dosage de traces d'acide cyanhydrique dans un milieu complexe. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1919, 140.

359. Chevallier (P.). — La rate, organe de l'assimilation du fer. *Thèse Médecine*, Paris, 1913.

360. Collet. — Absorption du mercure métallique par les leucocytes. *Lyon Médical*, 1903, 1038.

361. Conti et Zuccola. — *Riforme Medica*, 1906, **9**, 10.

362. Cuisinier (L.). — Contribution à l'étude du rôle des leucocytes dans l'absorption et le transport du mercure. *Thèse Médecine*, Lyon, 1904.

363. Decourt (J.) et Guillaumin-Sapin. — Hydrémie, chlorémie globulaire et plasmatique après injection d'un diurétique mercuriel. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **123**, 466.

364. Delauney (P.). — Contribution à l'étude de l'intoxication par le sublimé. *Thèse Médecine*, Paris, 1893.

365. Denigès (G.). — Extension de l'emploi du réactif alloxanique à la recherche de l'acide cyanhydrique par voie microchimique. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1921, 4.

366. Denigès (G.), Chelle (L.) et Labat (J.-A.). — Précis de chimie analytique. Maloine édit., 6e éd., Paris, 1930, **1**, 245.

367. Diesselhorst. — Ueber Quecksilberausscheidung bei Syphilitikern. *Ber. Klin. Woch.*, 1907, 39.

368. Douris (R.). — Toxicologie moderne. Causes de disparition de l'acide cyanhydrique. Vigot édit., Paris, 1935, 167.

369. Draggendorf. — Manuel de toxicologie. 2e éd. française, Flavy édit., Paris, 1886, 90.

370. Drouin (J.). — Les sulfocyanates en toxicologie. *Thèse Pharmacie*, Nancy, 1936.

371. Duron (R.). — Des facteurs extra-rénaux de la diurèse par les sels de mercure. *Thèse Médecine*, Paris, 1929.

372. Elbe. — Die Nieren und Darmveränderungen bei der Sublimatvergiftung des Kaninchens in ihrer Abhängigkeit vom Gefässnervensystem. *Virch. Archiv.*, 1905, **182**, 445.

373. Esteve (J.). — Les agents de transformation de l'acide cyanhydrique en acide sulfocyanique. *Thèse Pharmacie*, Bordeaux, 1924.

374. Fabre (R.). — Acide cyanhydrique et dérivés aromatiques. Hermann édit., Paris, 1935, **5**, 22.

375. Fabre (R.). — Généralités sur les poisons. Hermann édit., Paris, 1935. **1**, 69.

376. Fabre (R.) et Josset (J.). — Contribution à l'étude toxicologique du cyanure de mercure. *Journ. Pharm. Chim.*, 1923, **28**, 81.

377. Fiessinger (N.). — Physiopathologie des traversées chimiques et bactériennes dans l'organisme. Masson édit., Paris, 1934, p. 316.

378. Fiessinger (N.). — Action diurétique des sels mercuriels. *Journ. des Praticiens*, 1922, 42.

379. Fiessinger (N.). — Les effets du nouveau diurétique français : le 440 B de Fourneau. *Journ. des Praticiens*, 1927, **30**, 494.

380. Fleig (C.). — Nouvelle réaction, à la fluorescéine, pour la recherche du sang, en particulier dans l'urine. *Semaine Médicale*, 3 août 1910, 372.

381. Fontes (G.) et Thivolle (L.). — Action hématopoïétique du tryptophane. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **105**, 965.

382. Fontes (G.) et Thivolle (L.). — Action hématopoïétique de l'histidine. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **105**, 967.

383. Fontes (G.) et Thivolle (L.). — Action hématopoïétique d'un mélange équilibré de tryptophane et d'histidine. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **105**, 969.

384. Fosse (R.). — Recherche toxicologique de l'acide cyanhydrique en présence d'iodure. *Thèse Pharmacie,* Bordeaux, 1924.

385. Fourneau (E.) et Melville (K.-I.). — I. Studies in mercurial chemotherapy concerning mercurial toxicity, its evaluation, mechanism and relation to chemical constitution. II. The quantitativ estimation of mercurial diuresis and its relation to chemical constitution. *Journ. of Pharm. and Exp. Ther.,* 1931, **51,** 21 et 47.

386. Gaglio (G.). — Azione del mercurio sui leucociti. *Arch. Sc. Med. Torino,* 1897, **21,** 341.

387. Gaud (F.). — De l'élimination du mercure par les urines. *Thèse Médecine,* Lyon, 1903.

388. Gautrelet (J.). — Eléments de technique physiologique. Masson édit., Paris, 1932, p. 394.

389. Giani (E.). — Azione del mercurio e dei suoi sali sulla ghiandola parotide (Ricerche istopatologiche ed istochimiche). *Lo Sperimentale,* 1912, **5,** 551.

390. Govaerts (P.). — L'action diurétique du Novasurol est-elle d'origine rénale ou tissulaire ? *C. R. Soc. Biol.,* 1928, **29,** 647.

391. Grafflin (A.-L.) et Eisenberg (M.-J.). — *Anat. Record.,* 1934, **59,** 449.

392. Grawitz. — Ueber die Dickdarmentzündung bei akuten Quecksilbervergiftungen. *Deutsch. Med. Woch.,* 1888, 3.

393. Guérin (A.). — Influence du mercure sur les reins. *Thèse Médecine,* Paris, 1906.

394. Guignard. — *Bull. Soc. Pharmacologique,* 1906, **5,** 415.

395. Hallopeau (H.). — Du mercure. Action physiologique et thérapeutique. *Thèse Agrégation Médecine,* Paris, 1878.

396. Hatzieganu (I.), Gavrila (I.) et Borbil. — Action des diurétiques mercuriels sur l'hydrémie, la chlorurémie, l'azotémie et l'élimination urinaire. *C. R. Soc. Biol.,* 1928, **99,** 1813.

397. Ioanid (N.-I.) et Bors (G.). — Empoisonnement avec de l'acide cyanhydrique provenant de glucosides cyanogénétiques. *Bull. Soc. Pharm. Roumanie,* 1938, **3,** 480.

398. James (G.-V.). — Elimination du cyanure de sodium injecté dans les veines en petites quantités. *Analyst,* 1938, **63,** 99.

399. Josset (J.). — Contribution à l'étude de la toxicologie du cyanure de mercure. *Thèse Pharmacie,* Nancy, 1923.

400. Kaewel (R.) et Kuhn (R.). — Gibt es bakterizid wirkende Mittel, welche in die Gallenblase ausgeschieden werden ? *Arch. für Exp. Path. und Pharm.,* 1927, **125,** 242.

401. Kayser (F.). — Contribution à l'étude de la pharmacodynamie de quelques nouveaux composés mercuriels. *Thèse Pharmacie,* Paris, 1931.

402. Knud O Moller. — Das Verhalten des Quecksilbers im Organismus nach Verabfolgung von Salyrgan. Fortgesetzte Untersuchungen über die Salyrgannephritis bei Kaninchen. *Arch. für Exp. Path. und Pharm.*, 1930, **154**, 263.

403. Kulcke (E.). — Novasurol als Diureticum. *Klin. Woch.*, 1922, **1**, 622.

404. Labat (J.-A.). — Sur la recherche du sang dans les urines à l'aide du réactif de Kastle-Mayer. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1910, 311.

405. Labbe (M.). — Rôle des leucocytes dans l'assimilation et la répartition des médicaments dans l'organisme. *Presse Médicale*, 1903, **83**, 725.

406. Labbe (M.) et Lortat-Jacob. — Absorption de l'iode et des composés iodés par les leucocytes. *C. R. Soc. Biol.*, 4 juillet 1902.

407. Laederich (L.). — Des modifications du foie consécutives aux altérations rénales. *Thèse Médecine*, Paris, 1906.

408. Landowski (J.). — Contribution à l'étude de certains accidents d'intoxication causés par le mercure en thérapeutique. *Thèse Médecine*, Paris, 1906.

409. Langeron (M.). — Précis de Microscopie. Masson édit., Paris, 1934, 548.

410. Launoy (L.). — A propos des épreuves biologiques et en particulier de l'épreuve dite « d'activité thérapeutique », exigées pour les composés amino-arsenoïques. *Journ. Pharm. Chim.*, 1928, **7**, 49.

411. Lavialle (P.) et Varenne (L.-M.). — Note sur la caractérisation de l'acide cyanhydrique en toxicologie par la réaction du sulfocyanate ferrique. *Journ. Pharm. Chim.*, 1915, **12**, 74.

412. Le Blaye (R.). — Recherches expérimentales sur la stomatite mercurielle. *Thèse Médecine*, Paris, 1911.

413. Lemesic (M.). — Prüfung diuretischer Mittel an der isolierten Kaninchenniere. *Klin. Woch.*, 1923, **2**, 1455.

414. Le Quinio (A.). — Recherche toxicologique de l'acide cyanhydrique dans un cas d'inhumation prolongée. *Thèse Pharmacie*, Bordeaux, 1920.

415. Letoux (M.). — Contribution à l'étude des lésions dans l'intoxication mercurielle. *Thèse Médecine*, Paris, 1893.

416. Lian et Puech. — De la diurèse provoquée par les injections de Salyrgan et de 440 B. *Paris Médical*, 1927, **30**, 475.

417. Liphschutz (I.). — Contribution à l'étude des effets des sels mercuriels organiques dans les ascites cirrhotiques. *Thèse Médecine*, Paris, 1936.

418. Lison (L.). — Histochimie animale. Méthodes et problèmes. Gauthiers-Villars édit., Paris, 1936.

419. Lombard. — Contribution à l'étude physiologique des leuco-

cytes. Absorption de l'atropine et de la strychnine. *Thèse Médecine,* Paris, 1901.

420. Lomholt (S.). — Die Zirkulation des Quecksilbers im Organismus. *Arch. für Derm. und Syph.,* 1918, **126,** 1.

421. Lomholt (S.). — Absorption and elimination of mercury. *British Journ. Derm. and Syph.,* 1920, **32,** 353.

422. Ludwig (E.). — *Soc. Imp. Med. Vienne,* 18 octobre 1889.

423. Mac Callum (A.-B.). — A new method of distinguishing between organic and inorganic compound of iron. *Journ. of Physiol.,* 1907, **22,** 92.

424. Martinet (R.). — Des variations du taux des divers composés azotés du sérum sanguin chez des chiens atteints d'hépatite, de néphrite et d'hépatonéphrite expérimentales. *Thèse Pharmacie,* Bordeaux, 1939.

425. Martini (A.) et Berisso (B.). — Caractérisation microchimique de l'acide cyanhydrique dans les recherches toxicologiques. *Microch. Acta,* 1939, **26,** 241.

426. Mawas (J.). — Nouveau procédé de coloration du fer dans les tissus. Action de l'alizarine monosulfate de sodium sur le fer inorganique. *C. R. Soc. Biol.,* 1919, **82,** 78.

427. Mawas (J.). — De l'emploi de l'hématoxyline pour la recherche du fer dans les tissus. *C. R. Soc. Biol.,* 1919, **82,** 155.

428. Mawas (J.). — La bréziline et ses laques ferriques, leur utilisation en microchimie. *C. R. Soc. Biol.,* 1919, **82,** 158.

429. Mazel (P.). — Recherches sur l'intoxication aiguë par le sublimé (formes graves). *Thèse Médecine,* Lyon, 1913.

430. Mazza et Lombardo. — Sulla demonstrazione isto-chimica del mercurio nei teissuti. *Gazz. Intern. di Med.,* février 1906.

431. Melville (K.-I.) — Mercurial salivation. *Arch. Pharm. and Ther.,* 1930, **37,** 144.

432. Moller (K.-O.) et Stefansson (K.). — Le dosage de petites quantités d'acide cyanhydrique. *Biochem. Zeits.,* 1937, **290,** 44.

433. Montel. — Du rôle des leucocytes dans l'absorption de certains médicaments introduits par la voie hypodermique et péritonéale. *Thèse Médecine,* Bordeaux, 1900.

434. Morlot (R.-E.). — De l'intoxication mercurielle aiguë. Etude anatomo-pathologique. *Thèse Médecine,* Nancy, 1913.

435. Mouriquand (G.) et Policard (A.). — Cytologie pathologique du rein dans l'intoxication expérimentale par le sublimé. *Presse Médicale,* 1906, 26 décembre, 834.

436. Mouriquand (G.) et Policard (A.). — Alternance fonctionnelle des tubes urinaires dans les néphrites expérimentales aiguës. *Lyon Médical,* 3 mai 1908.

437. Mühling (A.). — Studien über die diuretische Wirkungsweise von Quecksilber (Ausgeführt mit Novasurol). *Münch. Med. Woch.,* 1922, **68,** 1447.

438. Müller (J.). — Tierexperimentelle Untersuchungen über die Verteilung des Quecksilbers im Organismus, und Klinische Erfahrungen über die Ausscheidung desselben nach Salyrganinjektion. *Arch. für Exp. Path. und Pharm.*, 1929, **141**, 1.

439. Noguchi (I.). — Giftwirkungen an der überlebenden Froschniere. *Arch. für Exp. Path. und Pharm.*, 1926, **112**, 343.

440. Novakovitch (M.). — Contribution à l'étude de l'action des dérivés mercuriels. *Thèse Médecine*, Nancy, 1924.

441. Nové-Josserand et Crémieu. — Les lésions du rein dans l'intoxication aiguë par le sublimé, d'après une biopsie humaine. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 3 décembre 1902.

442. Ogier (J.) et Kohn-Abrest (E.). — Chimie toxicologique. Doin édit., Paris, 1924, **1**, 299.

443. Pasteur Valéry Radot, Derot (M.), Augier (P.) et M^lle^ Gauthier-Villars (P.). — Néphrites aiguës et chroniques au cours de l'intoxication mercurielle chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, 579.

444. Pearls. — *Virch. Arch. für Path. Anat.*, 1866, 39.

445. Pelissier, Schmidl et Jean. — Quelques résultats obtenus avec le nouveau diurétique mercuriel : 440 B. *Presse Médicale*, juin 1927.

446. Personne de Lachaud (R.-L.). — Etude histo-physio-pathologique des hépatites expérimentales chez des chiens intoxiqués par le phosphore, le tétrachlorure de carbone ou à canal cholédoque réséqué. *Thèse Médecine*, Bordeaux, 1939.

447. Pick et Molitor. — *Wien. Klin. Woch.*, 1922, **35**, 389.

448. Pietro-Sisto. — Recherches expérimentales sur l'action du sublimé corrosif sur les reins. *Giorn. Acad. Med. Torino*, mai 1904.

449. Policard (A.). — La minéralisation des coupes histologiques et son intérêt comme méthode histologique générale. *C. R. Acad. Sciences*, avril 1923, **176**, 1012.

450. Policard (A.). — Détection histochimique du fer total dans les tissus par la méthode de l'incinération. *C. R. Acad. Sciences*, avril 1923, **176**, 1187.

451. Policard (A.). — Etude par microincinération de la teneur en matières minérales fixes des diverses parties de la cellule. *C. R. Acad. Sciences*, 16 avril 1928.

452. Pollet (L.). — Encyclopédie médico-chirurgicale. Article Mercure, 16.003.

453. Praliaud (J.). — Nouvelles observations sur l'action thérapeutique du 440 B (Neptal). *Thèse Médecine*, Marseille, 1937.

454. Prunet (Ch.). — Cyanure de mercure et stomatites. *Thèse Médecine*, Paris, 1934,

455. Pujol. — Recherches expérimentales et cliniques sur l'action diurétique du composé mercuriel 440 B : Neptal. *Presse Médicale,* 1927, n° 96, 1466.
456. Ramos (S.-A.). — Sur le pouvoir antiseptique de la dibromo-oxy-mercuro-fluorescéine disodique. *C. R. Soc. Biol.,* 1928, **99,** 1537.
457. Ranc (A.) et Nantet (A.). — Action comparative de la cyanamide et des cyanures sur les globules rouges. *C. R. Soc. Biol.,* 1909, **66,** 121.
458. Renaud (M.). — Influence de la concentration des solutions sur l'action toxique des sels de mercure. *C. R. Soc. Biol.,* 1930, **105,** 288.
459. Renon, Geraudel et Sevestre. — Un cas d'empoisonnement mortel par l'oxycyanure de mercure. Etude clinique, anatomique et expérimentale. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1912, **6,** 28.
460. Ribot (A.). — Recherches expérimentales sur le foie rénal. *Thèse Médecine,* Paris, 1908.
461. Rosenbloom. — Elimination du mercure par le foie. *Journ. Biol. Chem.,* 1915, **20,** 275.
462. Rosenheim. — Experimentelles zur Theorie der Quecksilberdiurese. *Zeits. für Klin. Med. Berlin,* 1888, **14,** 170.
463. Roussel (R.). — La néphrite mercurielle. *Thèse Médecine,* Paris, 1911.
464. Schmidl (S.). — Contribution à l'étude expérimentale et clinique de quelques diurétiques mercuriels de la série cyclique. *Thèse Médecine,* Paris, 1927.
465. Schmidt (R.). — Ueber Diureseversuche an überlebenden Froschnieren. *Arch. für Exp. Path. und Pharm.,* 1922, **95,** 267.
466. Schönlebe (H.). — Histochemischer Bleinachweis im Magendarmkanal. *Arch. für Exp. Path. und Pharm.,* 1936, **184,** 289.
467. Silva (B.). — Sul meccanismo dell' azione diuretica del calomelano. *Riv. Clin. Milano,* 1888, **27,** 503.
468. Simonnet (M.). — *Ass. Anat.,* 1930, 25.
469. Simonot (O.). — Essai critique sur la pharmacodynamie du mercure. *Thèse Médecine,* Paris, 1908.
470. Singer (E.). — *Science* (New-York), 1932, 289.
471. Sollman (T.) et Schreiber (N.-E.). — Recherches chimiques sur l'intoxication aiguë par le sublimé. *Arch. of Intern. Med.,* 1936, **57,** 46.
472. Stassano (H.). — Absorption du mercure par les leucocytes. *C. R. Acad. Sciences,* 1898, **127,** 680.
473. Stassano (H.) et Bourcet. — Leucocytes et iode. *C. R. Acad. Sciences,* 1901, 822.
474. Stassano (H.) et Gompel (M.). — De la toxicité des diffé-

rents sels de mercure. *Mém. Soc. Biol.*, 1913, **1**, 1369.

475. Taillandier (M.). — Etude sur la toxicité de quelques nouveaux composés organiques du mercure. *Thèse Médecine*, Paris, 1931.

476. Telmon (H.). — Recherche chimique du sang dans les urines. Sensibilisation de la réaction de Meyer à la phénolphtaléine. *Journ. Pharm. Chim.*, août 1910, 188.

477. Thiéry (M.). — Emploi de la phtalophénone sous forme de papier réactif pour l'acide cyanhydrique. *Journ. Pharm. Chim.*, 1907, **25**, 51.

478. Thomas (R.). — De l'emploi des sels mercuriques diurétiques dans le traitement des cardio-aortites syphilitiques. *Thèse Médecine*, Nancy, 1935.

479. Tiffeneau (M.). — Dictionnaire de physiologie de Ch. Richet. Félix Alcan édit., Paris, 1928. Article Mercure, t. **10**, 662.

480. Tiffeneau (M.) et Boyer. — Action diurétique des composés mercuriels. *Paris Médical*, 1924, 475.

481. Varet (R.). — Recherches sur le rôle des sels doubles dans les transformations des sels de mercure dans l'organisme. *Thèse Médecine*, Paris, 1897.

482. Vasoin. — Les altérations histologiques du rein dans l'intoxication par le sublimé corrosif. Recherches expérimentales. *Riforme Medica*, janvier 1901.

483. Verdez (F.). — Intoxication mercurielle aiguë. Conceptions thérapeutiques récentes. *Thèse Médecine*, Paris, 1938.

484. Villard (H.). — Présence ou transformation de sulfocyanure dans l'organisme humain. Leur importance en matière d'expertises toxicologiques. *Thèse Pharmacie*, Montpellier, 1930.

485. Villaret (M.), Justin-Besançon (L.), Doubrow (S.) et Even (R.). — Etude histochimique des pigments ferrugineux dans les cirrhoses pigmentaires. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **108**, 954.

486. Waller. — A new method for the quantitativ estimation of hydrocyanic acid in vegetable and animal tissues. *Proc. of Royal Soc.*, 1910, sér. B, vol. **82**, 586.

487. Weehuizen (F.). — La phénol-phtaléine, réactif de l'acide cyanhydrique. *Pharm. Weekbl.*, 1905, 12; analysé *in Journ. Pharm. Chim.*, 1905, **22**, 32.

488. Welander. — Recherche sur l'absorption et l'élimination du mercure dans l'organisme humain. *Ann. Derm. et Syph.*, 1886, 78.

489. Zunz (E.). — Eléments de pharmacodynamie spéciale. Masson édit., Paris, 1932, **2**, 860.

490. Zunz (E.). — Eléments de pharmacodynamie spéciale. Masson édit., Paris, 1932, **2**, 985.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 1
HISTORIQUE 5

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Destruction de la matière organique

I. SA NÉCESSITÉ 7
II. LES PRINCIPALES MÉTHODES 10
III. RECHERCHES PERSONNELLES 13
IV. MÉTHODE DE DESTRUCTION UTILISÉE 22

CHAPITRE II

Caractérisation du mercure

I. LES PRINCIPALES MÉTHODES 25
II. RECHERCHES PERSONNELLES 31
III. TECHNIQUE PROPOSÉE 33

CHAPITRE III

Dosage du mercure

I. LES PRINCIPALES MÉTHODES 42
A. *Méthodes pondérales* 45
B. *Méthodes volumétriques* 49
C. *Méthodes par comparaison :*
1° Colorimétriques 52
2° Diaphanométriques 53
D. *Méthodes utilisant le micromètre (dites micrométriques)* 55
E. *Dernier groupe de méthodes : électrométriques, spectrographiques, chromatographiques* 56
II. RECHERCHES PERSONNELLES 57
A. *Sur les méthodes pondérales* 58
B. *Sur les méthodes au micromètre* 60
C. *Sur les méthodes volumétriques* 62
D. *Sur les méthodes par comparaison* 63

Pages

III. Les techniques proposées.
A. *Généralités* 65
B. *La méthode volumétrique* 66
Calcul 73
Résultats 74
C. *Les méthodes diaphanométriques.*
Opérations préalables 77
1° Premier dosage diaphanométrique, à l'aide de la réaction de Nessler inversée 81
Historique 81
Recherches sur l'influence de quantités variables des divers générateurs et sur les variations des conditions expérimentales 84
Les limites du dosage 90
La sensibilité obtenue 92
La gamme étalon 92
Application à la méthode toxicologique 96
La technique 96
Discussion sur la composition chimique du précipité 99
2° Second dosage diaphanométrique, à l'aide de la méthode à l'hydrosulfite 103
La technique 106
Le dosage 107
La spécificité 107
La sensibilité 108
3° Troisième dosage diaphanométrique, à l'aide de l'iodomercurate de strychnine 109
Historique et discussion 109
Recherches sur l'influence de quantités variables des divers générateurs 112
La sensibilité : limites, degré 116
Les étalons 117
Application à la méthode toxicologique, la technique 118
La spécificité 120

CHAPITRE IV

Résumé pratique de la technique totale

I. Tableau synoptique 121
II. Technique totale 122
A. *Destruction de la matière organique* 122
B. *Opérations en vue de la caractérisation du mercure.* 124
C. *Caractérisation proprement dite du mercure et estimation approximative de la quantité présente.* 126

Pages

D. *Concentration du mercure à l'état métallique réduit.* 128
E. *Méthode volumétrique de dosage* 129
F. *Opérations en vue d'obtenir le mercure sous forme de sel soluble en milieu aqueux* 130
Les méthodes diaphanométriques de dosage :
1° Par la réaction de Nessler inversée 131
2° Par réduction au moyen de l'hydrosulfite.. 132
3° Par formation d'iodomercurate de strychnine 133

CHAPITRE V

Les tests toxicologiques

Généralités 135
Application de ces divers tests aux méthodes de dosage proposées 136
Les principaux tests utilisés.
A. *La réaction de Nessler inversée* 139
B. *La réaction de Merget* 139
C. *La formation d'iodure mercurique* 145
1° Par voie sèche 146
2° Par voie humide 152

CHAPITRE VI

Les réactions microchimiques

Généralités 158
Les principales réactions 160
La réaction de Denigès 162
La réaction de Korenmann 164
La réaction de Spacu et Suciu 168

SECONDE PARTIE

Introduction 177

CHAPITRE PREMIER

La toxicologie du cyanure de mercure

I. La toxicité du cyanure de mercure.
A. *Généralités* 179
B. *La dose toxique pour le lapin* 180
II. Intoxications expérimentales.
Observation I 183
Observation II 189
Considérations sur les observations I et II 193

Pages

Observation III 198
Observation IV 202
Observation V 205
Observation VI 209
Considérations sur les observations III à VI 211
III. La localisation du mercure 214
IV. La recherche de l'acide cyanhydrique 221
V. Etude histologique 229
VI. Remarques générales sur la toxicologie du cyanure de mercure.
A. *Remarques au sujet de l'ion mercure* 233
B. *Remarques au sujet de l'ion cyanhydrique* 234

CHAPITRE II

Observation à propos d'un empoisonnement mercuriel

Recherches personnelles 241

CHAPITRE III

La toxicologie du Mercurochrome

I. Généralités 245
II. Intoxications expérimentales.
Observation VII 246
Observation VIII 251
Observation IX 254
III. Recherche, dans les matières organiques, des composés fluorescents, après injection de Mercurochrome 258
IV. Etude histologique 262
V. Remarques générales sur la toxicologie du Mercurochrome.
A. *Sur la toxicité* 264
B. *Sur l'élimination* 266
C. *Sur la localisation du mercure* 268

CHAPITRE IV

Remarques générales sur l'intoxication mercurielle

Recherches et hypothèses 271

CHAPITRE V

Recherches histochimiques

A. *La fixation* 283
B. *Le traitement chimique* 285

Pages

C. *La technique proposée* 290
D. *Les résultats* 292
E. *Recherche histochimique du support organique du mercure après intoxication au Mercurochrome.* 295

Résumé et conclusions 299
Bibliographie.
Première partie 305
Seconde partie 322

Bordeaux. — Imp. E. Drouillard, place de la Victoire, 3.

QUESTION PROPOSÉE PAR LA FACULTÉ

LES COMPOSÉS SULFAMIDÉS

Vu : *Le Doyen*,
P. MAURIAC

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
J.-A. LABAT

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 1er Novembre 1940.
Le Recteur de l'Académie,
G. BOUSSAGOL.